Die teratologische Reihe der Medianen und zur Mittellinie symmetrischen Mißbildungen des Prosencephalons

FRIEDRICH SCHLIETER

1963

Dissertationsdruck F. Frank, 8 München 13 Zieblandstr. 39 Tel. 597 397

Aus der Nervenkliník der Universität München
Direktor: Professor Dr. Kurt Kolle

DIE TERATOLOGISCHE REIHE DER MEDIANEN UND ZUR MITTELLINIE SYMMETRISCHEN MISSBILDUNGEN DES PROSENCEPHALONS

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung
der
Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt
und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität zu
München

vorgelegt
von
Friedrich Schlieter
aus
Koblenz

Jahr
1967

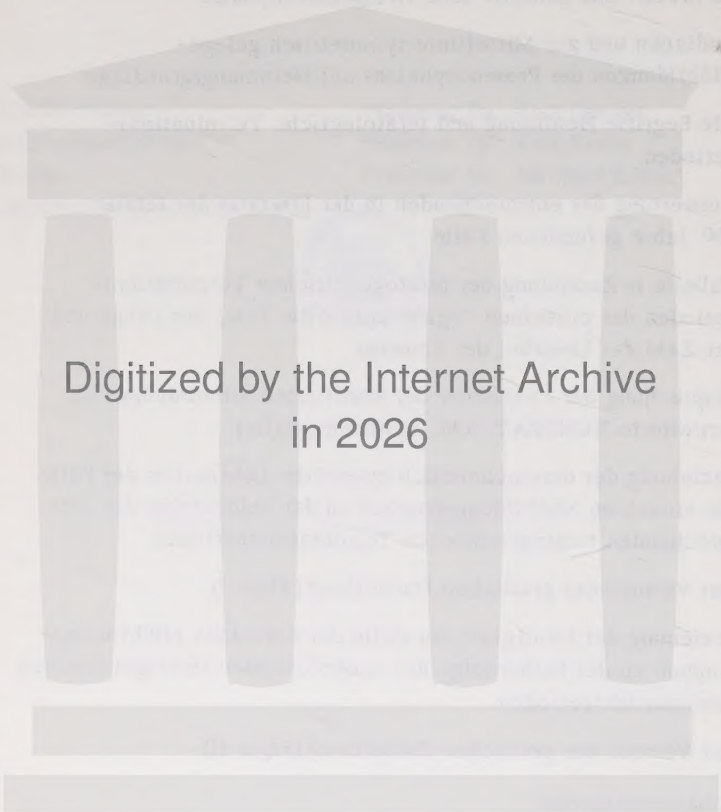
Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. Kurt Decker
Mitberichterstatter:	Professor Dr. Kurt Kolle
Dekan:	Professor Dr. Manfred Kiese
Tag der mündlichen Prüfung:	4. 7. 1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALT

	Seite
Der Begriff Mißbildung	1
Die KUNDRAT' sche Arhinencephalie	1
Die YACOVLEV' sche Holotelencephalie	4
Die DE MYER- und ZEMAN' sche Holoprosencephalie	4
Die medianen und zur Mittellinie symmetrisch gelegenen Mißbildungen des Prosencephalons auf Hemmungsgrundlage	5
- Die Begriffe Hemmung und teratologische Terminationsperioden	6
- Auswertung der entsprechenden in der Literatur der letzten 150 Jahre gefundenen Fälle	9
- Tabelle I: Zuordnung der teratogenetischen Terminationsperioden der einzelnen Organe zum Alter bzw. der Länge und der Zahl der Urwirbel des Embryos	12a
- Besprechung der 18 Glieder der erweiterten Mißbildungsreihe (erweiterte KUNDRAT' sche Arhinencephalie)	13
- Beziehung der durchschnittlich erreichten Lebensalter der Fälle der einzelnen Mißbildungsgruppen zu der Reihenfolge der entsprechenden teratogenetischen Terminationsperioden	29
mit Versuch der grafischen Darstellung (Figur I)	31
- Beziehung der Häufigkeit der Fälle der einzelnen Mißbildungsgruppen zu der Reihenfolge der entsprechenden teratogenetischen Terminationsperioden	30
mit Versuch der grafischen Darstellung (Figur II)	34
- Zusammenfassung	37
- Autoren- und Literaturverzeichnis	39
- Tabelle II: Aufstellung und Aufschlüsselung der ausgewerteten Fälle	Anhang



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546005_0007

DIE TERATOLOGISCHE REIHE DER MEDIANEN UND SYMMETRISCHEN MISSBILDUNGEN DES PROSENCEPHALONS

Unter dem Begriff Mißbildung muß nach ERNST eine während der fetalen Entwicklung zustande gekommene, also angeborene Veränderung eines oder mehrerer Organe oder Organsysteme oder des ganzen Körpers angesehen werden, die außerhalb der Variationsbreite der Spezies gelegen ist. Die Mißbildung ist nach heutiger Auffassung ein rein morphologischer Begriff, der aber alle Folgen destruierender Prozesse, also Defekt- und Narbenbildungen ausschließt. Auch können verschiedene Veränderungen als Folgen von intrauterinen Infekten nicht als Mißbildung angesehen werden, so z. B. die Kataraktbildung nach Rubeoleninfektion der Mutter bzw. des Feten. Da aber die Entwicklung des Nervensystems zur Zeit der Geburt noch nicht beendet ist, muß der Begriff Mißbildung in dem Sinne erweitert werden, daß die Veränderungen der normalen Wachstumsvorgänge sich nicht nur während der fetalen Entwicklung, sondern bis zur Reife der Organe abgespielt haben können (81).

Andererseits finden in der postnatalen Zeit und sogar schon in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft fast nur noch histogenetische Vorgänge statt, wie Migrationen und Myelinisationen eines Teiles der Nervenfasern, deren Störung in dem Begriff Mißbildung nicht erfaßt wird. Da aber die meisten Fälle mit Mißbildungen, mit denen ich mich beschäftigt habe, auch histologische Veränderungen aufweisen, möchte ich zumindest für diese Arbeit in den Begriff Mißbildung auch die Störungen des histologischen Aufbaues einschliessen.

Im Folgenden möchte ich die Mißbildungen der medianen und zur Mittellinie symmetrisch gelegenen Strukturen des End- und Zwischenhirns besprechen und zeigen, daß sie in eine ununterbrochene teratologische Reihe zu bringen sind, jene Reihe, die KUNDRAT 1882 durch Zusammenfassung einiger Glieder dieser Reihe unter dem Begriff der Arhinencephalie markierte.

Weiterhin möchte ich durch Betrachtung der Entwicklungsgeschichte des Gehirns und des Gesichtes Beziehungen zwischen der Entwicklungsgeschichte und den einzelnen Mißbildungen herstellen und die Auswirkungen einer Entwicklungsstörung zu irgendeinem Zeitpunkt der Organogenese, die sich gewöhnlich in einer Kombination von Mißbildungen äußert, besprechen.

GEOFFROY SAINT - HILAIRE (1772-1844) erkannte, daß die schon im Altertum beschriebene, da sehr offensichtliche Mißbildung der Cyclopie nicht nur durch die Einäugigkeit und Nasenverbildung ausgezeichnet ist, sondern auch durch

einen ganz charakteristischen Hirnbefund. Denselben Hirnbefund fand er bei Totgeburten und bald nach der Geburt gestorbenen Kindern mit extremem Hypotelorismus. Er faßte daraufhin diese beiden Gruppen unter dem Begriff Cyclencephalie zusammen.

Hans KUNDRAT, um eine feinere Abgrenzung bemüht, unterteilte und erweiterte die 2. Gruppe dieser von GEOFFROY SAINT-HILAIRE begonnenen Reihe und schuf neben der Cyclopie fünf weitere Gruppen, die er 1882 unter dem Begriff der Arhinencephalie in eine abgestufte Reihe stellte. Nicht so sehr die mangelhafte Ausbildung des Nasenapparates bewog ihn, diesen Begriff zu prägen, sondern der "Defekt" des betreffenden Anteils des Nervensystems kennzeichnet diese Mißbildung, denn letzterer kommt ohne erstere vor, nicht aber umgekehrt (33). Durch Vergleich mit ähnlichen Mißbildungen konnte er immer mehr Verbildungen in seine Reihe einbeziehen, bis die schwächsten Grade überhaupt keine äußeren Verbildungen mehr zeigten.

Da die KUNDRAT'sche Einteilung der Arhinencephalie über 60 Jahre lang Arbeitsgrundlage war und es zum Teil auch heute noch ist, und vor allem die Namengebung von ihr ausging, sei diese Einteilung kurz in Stichworten hier wiedergegeben:

1.) Ethmocephalie (Ethmos = das Sieb)
Getrennte Orbitae und Bulbi, Proboscis, schmale Stirn, Mangel oder Verkümmerung der Riechnerven und -lappen, das Vorderhirn bildet eine längliche dünne Blase.

2.) Cebocephalie (Cebos = der Affe)
Charakteristisch ist hier die Flachnase, Schädel und Gesicht sind klein, die Foramina optica sind stark angenähert, das Nasenseptum und der Zwischenkiefer fehlen. Der Augenbefund zeigt Mikrophthalmie oder Anophthalmie; als Nebenbefund sollen Ohr-, Herz-, Zwerchfelldefekte und Uterus bicornis vorkommen. Das Vorderhirn ist einfach, es fehlen Sichel, Balken, Septum pellucidum, vorderer Fornix und der Riechlappen. Der Ventrikel ist entsprechend dem einfachen Vorderhirn einheitlich.

3.) Arhinencephalie mit medianer Lippenspalte
Kinder mit Mißbildungen dieser Gruppe können überleben und zeigen Hasenscharte bzw. Wolfsrachen, Flachnase, Hypotelorismus; das Nasenseptum, die Siebbeinplatte und die Crista galli fehlen; die Choanen fehlen, die Sichel fehlt ganz oder größtenteils. Das Vorderhirn ist einfach, die Riechnerven und -kolben fehlen ganz; manchmal trägt der hintere Rand der Vorderhirnkappe eine Eindellung, als Andeu-

tung hinterer Lappen. Enge Karotiden versorgen nur die Meningen. Als Begleitmißbildungen können auftreten: Polydaktylie, Herzfehler, offener Ductus botalli, Pulmonalstenose, Ohrenmißbildungen, Nabelbruch, Zwerchfelldefekte und Spina bifida.

4.) Arhinencephalie mit seitlicher Lippengaumenspalte, oft mit Trigonocephalie

Lippen - Kiefer - Gaumenspalte; das Nasenseptum, der Zwischenkiefer und die Siebbeinplatte sind verkümmert oder nicht vorhanden. Synostose beider Stirnhälften. Riechhirnmangel, Hinterhauptslappen laden breit aus. Je nach dem, ob eine Falx das Vorderhirn in zwei Teile trennt und eine mediane Furche auftreten läßt oder nicht, werden nochmals verschiedene Grade dieser Gruppe unterschieden. Dazu kommt Balkenmangel, Fehlen des vorderen Fornix, ungetrennte Streifen- und Sehhügel. Als Nebenbefund finden sich Polydaktylie, Nabelbruch und Herzmißbildungen.

5.) Arhinencephalie mit Trigonocephalie

Mildeste Form ohne Gesichtsmißbildungen, schmale Stirn, Mikrophthalmie, kein Nasendefekt, dagegen fehlen die Riechnerven; basale Teile des Vorder- und Zwischenhirns sind verkümmert.

Zwei weitere Gruppen wurden von P. ERNST 1909 angefügt, deren letzte dann aber schließlich den Begriff der Arhinencephalie sprengte:

6. Form: Riechhirnmangel, Verbildung des Vorderhirns, z. T. verbunden mit Mikrocephalie.

7. Form: Balkenmangel als Zeichen der Verschmelzungstendenz.

Man sieht, daß diese Einteilung grob morphologische, d. h. mit dem Auge sichtbare Unterschiede benutzt. Die Einstufung einer Mißbildung dieser Reihe ist erst nach dem Tode des Kindes, also durch autoptische Untersuchungen möglich. Deshalb fand die KUNDRAT'sche Einteilung Kritik der Kliniker, als es möglich wurde, durch die Röntgenuntersuchung, d. h. durch das Pneumencephalogramm oder gar Angiogramm, die Diagnose noch zu Lebzeiten des Patienten zu stellen. Gerade die Arhinencephalie, also das Fehlen der Bulbi und Tracti olfactorii, das der ganzen Gruppe den Namen gab, ließ sich nicht und läßt sich auch heute noch nicht im Pneumencephalogramm nachweisen. Auch eine Prüfung der Geruchsfunktion läßt sich in den seltesten Fällen durchführen, da die Patienten gewöhnlich sehr jung und in den ersten Gruppen ausnahmslos Idioten sind. Zum

anderen hat es den Anschein, daß der Trigeminus hin und wieder in der Lage ist, wenigstens einen Teil der Riechfunktionen zu übernehmen (74).

Im Pneumencephalogramm nachweisbar ist aber das einfache Vorhirn oder vielmehr der einheitliche Ventrikel, der durch das partielle oder totale Ausbleiben der Ausbildung der Hemisphären entstanden ist. YACOVLEV gebrauchte deswegen den klinischen Arbeitsbegriff der Holotelencephalie, der zum einen die ungerechtfertigte Überbewertung nur eines der Symptome - das in einigen Fällen (7, 36, 41, 110) sogar fehlen kann - ausschaltet, nämlich den namengebenden Riechhirnmangel, zum anderen eingeht auf das im Pneumencephalogramm auffällige Zeichen. Jedoch konnte man auch mit diesem Begriff nicht zufrieden sein, denn abgesehen davon, daß er die Fehlbildungen des Zwischenhirns und damit auch den Augenbefund ganz außer acht läßt, beschränkt sich dieser Begriff auf das vollständige oder teilweise Ausbleiben der Trennung der Hemisphären. Nicht erfaßt werden jene Fälle, die einen isolierten Riechhirnmangel, Riechhirnmangel - Balkenmangel, oder nur Balkenmangel aufweisen.

DE MYER und ZEMAN schließlich führten den, das Zwischenhirn und den Augenbefund mitfassenden Begriff Holoprosencephalie ein. Gehirne, die wie die Typen 1) bis 4) der Arhinencephalie gebaut sind, werden von ihnen als "Alobäre Holoprosencephalie" bezeichnet; andere, bei denen die Lappenformationen und der Interhemisphärenspalt angedeutet, aber unvollkommen sind, werden "Semilobäre Holoprosencephalie" genannt. Dieser Ausdruck ist schon deswegen unschön, weil "semi" im anatomischen Vokabular "halb" und zwar im Sinne von Halbseitigkeit bedeutet, nicht aber "halbwegs" oder "teilweise", was es in diesem Ausdruck jedoch bedeuten soll.

Gehirne, bei denen die Lappen gut geformt und auch der Interhemisphärenspalt ausgebildet ist, wo aber eine oder mehrere Anomalien die Tendenz zur inkompletten Entwicklung des Prosencephalons zeigen, sollen die Bezeichnung "Lobäre Holoprosencephalie" tragen. DE MYER und ZEMAN meinen, daß die schon eingeführten Begriffe der verschiedenen Autoren als Untergruppen der Holoprosencephalie gebraucht werden könnten und teilen die Holoprosencephalie in 19 Typen mit 4 verschiedenen Ordnungsgraden ein. So gehört z. B. der Fall Kautsky 1936 (s. Tabelle II) zu dem Typus III - A - 2-a. Dieses komplizierte Einteilungsschema benutzt genau wie die Arhinencephalie keine klinischen Kriterien, sondern nur anatomisch - morphologische, z. T. auch histologische Unterschiede zur Abstufung, so daß die Einordnung einer Mißbildung auch erst durch genauere autoptische Untersuchungen gelingt. Wenn man dieses Schema mit meiner Tabelle vergleicht, so wird man feststellen, daß - allerdings nur in einem bestimm-

ten Bereich - fast jeder Fall eine eigene Gruppe ausmacht. Es wurde also versucht, für jede mögliche Kombination von hierhergehörigen Mißbildungen, eine Unterteilung zu schaffen. Bei der Seltenheit der Mißbildungen dieser Reihe und der großen Zahl von möglichen Kombinationen, ist es einfacher, einen neuen Fall kurz zu beschreiben, als in dieses Schema einzuordnen. Zum anderen wird auch mit der Holoprosencephalie nicht die ganze Reihe erfaßt und der isolierte Balkenmangel, die zahlenmäßig stärkste Gruppe, nicht eingestuft.

Der Begriff Holoprosencephalie im Sinne und an Stelle der YACOVLEV'schen Holotelencephalie ist als Arbeitsbegriff durchaus geeignet, nicht aber als Bezeichnung dieser teratologischen Reihe.

Es fällt schwer, eine einfache Benennung dieser teratologischen Reihe zu finden - auch wenn man annähme, daß der Balkenmangel das letzte Glied dieser Reihe sei - denn nur weniges haben Cyclopie und Balkenmangel gemeinsam. Sorgfältige Untersucher nämlich finden auch bei dem einfachen Vorhirn, bei dem üblicherweise Balkenmangel mit angegeben wird, Balkenfasern, die die Mittellinie kreuzen, ohne ein ganzes Bündel zu bilden (75, 109). Die Balkenfasern brauchen nämlich, um das Corpus callosum transversum bilden zu können, das sogenannte Leitgewebe nach HELD, die Lamina terminalis, oder besser, die aus ihr hervorgegangene Commissurenplatte, die aber am einfachen Vorhirn nicht ausgebildet wird, obwohl die Anlage vorhanden ist. Es liegt also kein primärer Balkenmangel vor, sondern eine sekundäre, abhängige Verbildung. Was Cyclopie und Balkenmangel gemeinsam haben, ist, daß es sich um Mißbildungen am Prosencephalon handelt, und daß diese Mißbildungen median, oder wenn man noch die Arhinencephalie einbezieht, zur Medianlinie symmetrisch liegen. Will man eine bilaterale, zufällige symmetrische Porencephalie ausschließen, so kann man noch "auf Hemmungsgrundlage" hinzufügen. So lautet die vollständige Benennung dieser teratologischen Reihe: Die medianen und zur Mittellinie symmetrisch gelegenen Mißbildungen des Prosencephalons auf Hemmungsgrundlage.

Diese Benennung erlaubt es und weist daraufhin, daß auch noch andere Hemmungsmißbildungen des End- und Zwischenhirns in diese Gruppe mit eingereiht werden können. Ich werde weiter unten zeigen, daß es Zeichen dafür gibt, die Cysten des Cavum septi pellucidi und des Cavum Vergae und sogar die beiden Cava selbst in diese Reihe als letzte oder vorletzte Glieder einzuordnen.

Wenn man von Hemmungsmißbildungen des Auges, als Derivat des Zwischenhirns, absieht - z. B. Colobom -, so gibt es keine weiteren Hemmungsmißbil-

dungsreihen des Prosencephalons.

Unter Hemmung darf man ebensowenig eine Fixation des embryonalen Zustandes zum Zeitpunkt des Wirkens des hemmenden Reizes verstehen, wie einen einfachen Stillstand der Entwicklung, denn die allgemeine Entwicklung geht weiter, und nur die Ausbildung oder Entfaltung eines oder mehrerer Organe oder Organteile ist gehemmt, nicht jedoch im Wesentlichen ihre Ausreifung; das heißt, die Zellteilung, die Massenzunahme und die Ausdifferenzierung der embryonalen Zellen zu den spezifischen Zellen sind kaum eingeschränkt, die Form jedoch und häufig auch die embryonale Schichtung bleiben etwa wie zum Zeitpunkt der Hemmung. Bei der Cyclopie z. B., wurde nicht die komplizierte Bildung des Auges in der Entwicklung gehemmt, sondern das Paarigwerden der Augengrübchen. Allerdings bleibt fraglich, ob die ausdifferenzierten Zellen in jedem Falle vollwertig sind und die ihnen vorbestimmten Funktionen übernehmen können. So sieht man trotz histologisch reifer Rindenschichtung und vorhandenen Beetzschen Riesenzellen bei einigen Fällen von einheitlichem Vorhirn, daß die abhängigen Pyramidenbahnen nicht angelegt oder nicht myelinisiert werden (109).

Unter der teratogenetischen Terminationsperiode versteht man die Spanne zwischen 2 Zeitpunkten, die dadurch markiert sind, daß ein schädigender Reiz, der auf die embryonale Entwicklung einwirkt, bis zum ersten frühen Zeitpunkt noch nicht, und ab dem zweiten späteren Zeitpunkt nicht mehr eine ganz bestimmte Mißbildung erzeugen kann. Diese beiden Zeitpunkte sind im Tierexperiment oft recht genau festzulegen; so konnten z. B. COWEN und GELLER 1960 durch Röntgenbestrahlung schwangerer Ratten Balkenmangel mit Cysten des 3. Ventrikels erzeugen, wenn die Bestrahlung zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen dem 14. und 17. Schwangerschaftstag unternommen wurde.

Da die Terminationsperioden der einzelnen Organe nicht hintereinandergereiht sind, sondern zum Teil gleichzeitig verlaufen bzw. sich für kürzere oder längere Zeit überlappen - C. BENDA spricht vom Gesetz der Synchronisation - so findet man selten eine einzelne, umschriebene Mißbildung am Gehirn oder am ganzen Körper. Überlappen sich die Perioden oder empfindlichen Phasen zweier Organe lange, so ist die Kombination der Mißbildungen dieser Organe häufig (z. B. Fehlen der Vorderen Commissur und Balkenmangel), überlappen sie sich kurz, so ist die Kombination selten (Gesichtsspalten und Balkenmangel), überschneiden sich diese Perioden überhaupt nicht, so findet man diese Kombination auch nicht (Cyclopie und Kiefer-Gaumenspalt), es sei denn, der schädigende Reiz wirke mehrmals und zu verschiedenen Zeitpunkten, was aber, wie man aus der Tabelle ersehen kann, selten zu sein scheint.

Man liest oder hört häufig den Satz, dieser oder jener Fall zeige schwere Mißbildungen, und die Autoren verstehen unter diesem "schwer" einmal z. B. Cyclopie, zum anderen aber die Kombination vieler Mißbildungen. Nun ist aber die Cyclopie weniger eine schwere, als vielmehr eine frühe Mißbildung, und auch die einzelnen Grade der Synophthalmie sind nicht mit leicht oder schwer zu bezeichnen, sondern sind nur abhängig vom Zeitpunkt des Wirkens des schädigenden Agens. Das Adjektiv schwer wäre nur zu gebrauchen im Vergleich mehrerer Fälle desselben Grades der Cyclopie; das aber ist unnötig, denn diese Fälle zeigen mit großer Regelmäßigkeit deutliche Übereinstimmung. Auch die Kombination vieler Mißbildungen ist kaum abhängig von der Stärke des die Mißbildung erzeugenden Reizes, sondern vom Zeitpunkt seines Wirkens.

Nicht nur die Stärke, sondern auch die Art und in Grenzen auch die Dauer des Reizes scheinen von wesentlich geringerer Bedeutung zu sein als der Zeitpunkt, an dem ein schädigender Reiz in die Entwicklung eingreift. Sauerstoffmangel des Feten, zu hohe CO_2-Konzentration, (insuffiziente und anämische Placenta), Röntgenstrahlen, Ultraschall und etliche chemische Reagentien von mehr oder weniger kompliziertem Bau, sogar einfache Magnesiumionen erzeugen im Tierexperiment mit schwangeren Schafen, schwangeren Ratten, Hühnchen, Fischen, Amphibien- und Insektenlarven die eine oder andere Mißbildung dieser Reihe, oft mit einer hohen Frequenz. Da alle diese Reize, so verschieden sie sind, eine Hemmungsmißbildung, und oft sogar dieselbe hervorrufen können, muß man annehmen, daß diese verschiedenen Reize nicht direkt schädigend auf die Anlage eines Organes wirken oder direkt in den Vorgang der Entfaltung, Umbildung oder Ausbildung eingreifen, sondern daß sie unmittelbar oder auf Umwegen auf ein System einwirken: das Fermentsystem. Die unmittelbar das System schädigenden Reize, vor allem wohl chemische, arbeiten im Sinne von Fermentblockern und bewirken einen partiellen oder totalen Fermentblock (BUTENANDT); die mittelbar eingreifenden Agentien wirken vermutlich mehr auf die Zentren und Steuerungszentren für die Bildung der Fermente, auf die Gene und auf die DNS und RNS. Das erklärt auch, warum ein röntgenbestrahltes embryonales Gehirn erst nach einer gewissen Latenzzeit von einigen Tagen mit der Hemmung der Entwicklung irgendeines oder mehrerer Organe reagiert.

Familäres Vorkommen von Hirnmißbildungen dieser Reihe sind verschiedentlich, wenn auch nicht häufig, beschrieben worden (familäre Arhinencephalie von KLOPSTOCK, KIRCHMAIR und DOMINOK, familärer Balkenmangel von JOLLY, HENNEAUX, NAIMAN und FRASER und von ZELLWEGER). Eine Erblichkeit beim Menschen wurde bisher jedoch nicht beobachtet. Sie wäre aber vorstellbar, nachdem eine Erblichkeit beim Tier in einigen Fällen, z. B. bei

dem balkenlosen Mäusestamm von KING und KEELER, beschrieben wurde.

Unklar bleibt, warum die jeweiligen Gene gerade in den sog. teratogenetischen Terminationsperioden empfindlich auf diese Reize reagieren und nicht schon vorher. Möglicherweise befinden sie sich kurz vor und auch während der Steuerung der Fermentbildung in einem besonders empfindlichen Anregungszustand.

Auch wenn man eine Schädigung der Gene und des Fermentsystems annimmt, so ist damit die formale Genese noch nicht ausgedeutet. Man darf sich die Entwicklungshemmung nicht als einen einfachen Vorgang vorstellen, sondern man nimmt als Ursache für die Entstehung besonders der ersten Glieder dieser teratologischen Reihe eine Schädigung des prächordalen Mesoderms, des Organisators des Vorderhirns und der Augenanlage, zur Zeit der Medullarplatte an (42, 109). Tierversuche weisen darauf hin, ohne allerdings den Beweis zu liefern, denn die Erzeugung von Hirnmißbildungen durch operative Entfernung des prächordalen Mesoderms ist eine grobe Schädigung, und, zumal sie an Amphibienlarven vorgenommen wurde, ist die Übertragung auf den menschlichen Keimling zweifelhaft.

Doch fand METTLER an 6 Cyclopengehirnen vor dem Infundibulum eine fibröse Platte, die er als organisierte Reste des prächordalen Mesoderms interpretierte, und YACOVLEV beobachtete bei allen seinen Fällen von Arhinencephalie, daß die septo-hypothalamische und infundibulare Region der Mitte des Vorhirns, das sich ganz nahe der dorsalen Lippe des Neuroporus anterior entwickelt, eine tiefgreifende Desorganisation der mesodermalen und ektodermalen Gewebsderivate zeigte, nämlich primitive Hirnhäute, Blutgefäße, Glia- und Nervenzellen. Dorsal und caudal davon zeigten die Umgebung und das Gehirn fast normale Differenzierung.

Diese Beobachtungen und die experimentellen Arbeiten von LEHMANN, TÖNDURY und DALCQ werfen also weiter Licht auf die formale Genese der sog. Cyclopie - Arhinencephalie - Gruppe. Die syndromatische Übereinstimmung der Arhinencephalie mit Defekten an Mund und Nase, die sich vom Entomesoderm des Urdarms herleiten, mit den visceralen Mißbildungen, ist durch eine mangelnde oder Fehlinduktion des praechordalen Mesoderms gut erklärt. Bei der Übereinstimmung der verschiedenen Grade der Synophthalmie mit den entsprechenden Verbildungen der Orbitae scheint allerdings mehr eine Induktionswirkung von seiten der Augenbecher auf das Ektoderm vorzuliegen.

YACOVLEV nimmt an, daß die Spaltung des Prosencephalons in paarige Augenblasen und Riechknospen, der Ausdruck regionaler Fähigkeiten des Ektoderms sei, die sehr früh, noch bevor das rostrale Ende der Neuralplatte und der Neuroporus

geschlossen sind, verloren werden.

Alle diese Tatsachen stören aber nicht den Begriff der Entwicklungshemmung und setzen nicht die Beobachtungen, die zu dem Begriff der teratogenetischen Terminationsperioden führten, herab, denn ob der schädigende Reiz auf die verschiedenen Regionen des Entomesoderms des Urdarms einwirkte, die zum einen das "Archencephalon" und zum anderen das "Chordencephalon" nach der Terminologie von DALCQ induzierten, oder ob der Vorgang der Induktion selbst chemisch unterbrochen wurde, oder ob in die Bildungs- und Entfaltungsvorgänge des "sich selbst differenzierenden" Gehirns eingegriffen wurde, bleibt für unsere Überlegung belanglos: Ein Reiz, ob exogen oder endogen - "gen"bedingt, der zu einer ganz bestimmten Zeit wirkte, hemmte die Entwicklung des Prosencephalons und erzeugte dadurch eine ganz charakteristische Mißbildung; die formale Genese ist für die Bedeutung der teratogenetischen Terminationsperioden unwesentlich.

Von den in der Literatur der letzten 150 Jahre beschriebenen Fällen sammelte ich 168 und wählte davon 128 Fälle aus, deren Befund durch Sektion nachgewiesen und ausreichend beschrieben wurde, oder deren Diagnose das Pneumencephalogramm erbrachte und keinen Zweifel über den Befund offen ließ.

Diese 128 Fälle ordnete ich in eine Tabelle ein, in der jede Struktur des Prosencephalons, deren Fehlen oder Mißbildung erwähnt wurde, eine Spalte erhielt, ebenso die einzelnen Gesichtsmißbildungen, Kleinhirn- und Rückenmarksbefunde, mongoloide Zeichen, begleitende Mißbildungen des übrigen Körpers und auch Angaben über klinische Beobachtungen wie Krämpfe, Epilepsie, Spasmen, Hyper- oder Hypotonien, Lähmungen und pathologische Reflexe. Es ergaben sich schließlich 63 Spalten.

Durch Zusammenfassung von Befunden, die immer nur gemeinsam beschrieben wurden, konnte die Tabelle um etliche Spalten verringert werden. Es wurde niemals ein Fehlen des Fornix, der Commissura hippocampi oder des Septum pellucidum (siehe jedoch "Single lateral ventricle" S.33, Mitte.) ohne Balkenagenesie angegeben, bei einfachem Vorhirn ohne Ausbildung des Sulcus interhemisphericus fehlt notwendigerweise oder ist rudiment die Falx cerebri, abnorme Formen der Seitenventrikel ohne entsprechende Formveränderungen der Hemisphären wurden nicht beschrieben, und Fehlen oder Mißbildung der Lamina cribrosa bei vorhandenem Bulbus und Tractus olfactorius wurde niemals erwähnt.

Etliche Nebenbefunde, die zu selten angegeben wurden, wie Aplasie der Neben-

nieren, mongoloide Zeichen u.a., konnten unter "Besonderheiten" aufgeführt werden, wodurch die Tabelle weiterhin kleiner und gestraffter wurde.

Wie oben angegeben, zeigt fast jeder Fall eine Mehrzahl von Mißbildungen. Durch Kombination dieser Mißbildungen der einzelnen Fälle läßt sich eine ununterbrochene Reihe aufstellen, die mit den verschiedenen Graden der Synophthalmie beginnt und mit der Cyste des Cavum septi pellucidi oder Cavum VERGAE endet.

Zeigt zum Beispiel der Fall a) die Mißbildungen der Einzelorgane
A B C E , der Fall b) die Mißbildungen
B C D E , und der Fall c)
C D E F , so ergibt sich schließlich eine Reihe von Mißbildungen mit den Gliedern
A B C D E F. Erleichtert wird das Aufstellen der Reihe dadurch, daß unter Umständen die Struktur C im Falle a) nur in der Anlage vorhanden, im Falle b) einen frühen Grad der Verbildung zeigt, und im Falle c) nur noch gering fehlgebildet ist. Ein Fall d) würde die volle Ausbildung des Organs aufweisen.

Diese Reihenfolge der Mißbildungen (oder des Fehlens) der Einzelorgane des Prosencephalons entspricht recht genau der der Bildung jener Strukturen in der embryonalen Entwicklung. Die Übereinstimmung mit der Entwicklungsgeschichte ergibt sich im Idealfall also rein aus der Kombination der verschiedenen Mißbildungen der einzelnen Fälle, so daß die Erforschung der Mißbildungen durchaus einen Beitrag für die Entwicklungsgeschichte liefern kann, wie das P. ERNST 1909 schon vermutete.

Als störend ergibt sich aber leider, daß bei der Mehrzahl der Fälle zentralnervöser Fehlbildungen von vornherein die "innere Harmonie" der zentralnervösen Einzelorgane, entsprechend dem "Balancement des organes" von GEOFFROY SAINT-HILAIRE - sowohl morphologisch-strukturell, als auch physiologisch-funktionell- notwendig in sich verändert und dementsprechend gestört wird. Die Verlaufspathologie setzt schon im unmittelbaren Anschluß an die primäre teratogenetische Terminationsperiode ein. Inwieweit allerdings diese sekundäre Dysgenesie als Folge von Fehl- oder Mangelinduktion von seiten der geschädigten Einzelorgane anzusehen ist, läßt sich später am Neugeborenengehirn schlecht untersuchen, denn es setzt ebenso frühzeitig eine andere Art von Sekundärprozessen ein, die den sekundären Dysgenesien als sekundäre Adaptationsprozesse gegenüberzustellen sind. Diese sehr frühzeitig einsetzenden Sekundärprozesse können einmal die Struktur und Funktion des primären partiellen Anlageschadens verändern und zum ande-

ren eine Kette weiterer Dysfunktionen bedingen, das Gesamtorgan schädigen und schließlich die Lebensdauer begrenzen (53). Es folgen einige Beispiele der auffallendsten sekundären morphologisch-strukturellen Veränderungen, seien sie nun bedingt

1.) durch eine Art Fehlinduktion,
2.) durch direkte Abhängigkeit der veränderten Organe von den primär geschädigten,
3.) durch Adaptationsvorgänge oder
4.) durch Nachlassen von Hemmungswirkungen phylogenetisch jüngerer auf phylogenetisch ältere Gebiete.

So wirkt der oben erwähnte Balkenmangel bei vollständig ungeteilten Hemisphären störend bei der Aufstellung dieser teratologischen Reihe, denn die teratogenetische Terminationsperiode für die Schädigung der Anlage oder Ausbildung des Balkens ist später und zeigt keine Überlappung mit der empfindlichen Phase der Ausstülpung der Hemisphärenblasen. Dieser Balkenmangel ist also nur ein sekundärer. Als Beispiel für die mangelnde Ausbildung eines Organs, dessen Entwicklung normalerweise in Abhängigkeit von einem anderen erfolgt, sei das Fehlen der Pyramidenbahnen bei geschädigten Beetzschen Riesenzellen und der ganzen Rinde angegeben. Ein Adaptationsvorgang ist die Hypertrophie der Vorderen Commissur bei Balkenmangel, wobei vermutet oder auch nachgewiesen wurde, daß ein Teil der Balkenfasern den Weg über die Vordere Commissur genommen hat. Als Nachlassen der Hemmungswirkung phylogenetisch jüngerer auf phylogenetisch ältere Teile wird die Hypertrophie der tertiären Riechzentren bei Störung der Ausbildung der Geruchslappen angesehen.

Die Bildungszeiten der einzelnen für unsere Überlegungen wichtigen Organe wurden von den verschiedenen Autoren in Länge und Reihenfolge nicht einheitlich angegeben. Darum habe ich die Angaben der Autoren HAMILTON, BOYD, MOSSMAN, BENDA, BRANDT, BRAUS, BROMAN, BRUCE, CLARA, ERNST, ETERNOD, FERNER, FISCHEL, HIS, HOCHSTETTER und KEIBEL - zum Teil zusammengestellt von GRIMM und LIEBALDT (in 81) - über Alter, Länge und Zahl der Urwirbel der Embryonen bzw. Feten in Tabelle I koordiniert. Wenn man in dieselbe Tabelle die durchschnittlichen Bildungszeiten der Einzelorgane des Gehirns und des Gesichtes - dargestellt durch sich überlappende Striche - angibt, so kann man ablesen, wie alt oder wie lang ein Embryo war und wie viele Urwirbel er hatte, als die Entwicklungsstörung eintrat. Weiter kann man ablesen, welche Kombinationen von Mißbildungen der Einzelorgane je nach Zahl der sich überlappenden Bildungszeiten bei Störungen der Embryonalentwicklung zu einem bestimmten Zeitpunkt möglich sind. Fast jede der möglichen Kombinationen ist in der Literatur als Fall beschrieben worden.

Wichtiger als die Bildungszeiten sind an sich die Dauer und die Anfangs- und Endzeiten der entsprechenden teratogenetischen Terminationsperioden. Im Tierversuch, z. B. an der Ratte, läßt sich einiges über sie aussagen, doch leider kann man die Zeiten nicht auf den Menschen übertragen. Zufallsbeobachtungen versuchsähnlicher Vorkommnisse beim Menschen sind äußerst selten und dann meist uncharakteristisch (allgemeiner Zwergwuchs, Mikrocephalie, Mikrophthalmie, Optikusatrophie - bei Röntgenbestrahlung während der Gravidität).

Doch sind wir auch beim Menschen nicht nur auf Vermutungen angewiesen. Wie eben beschrieben, sind die verschiedenen Kombinationen von Mißbildungen nicht vom Zufall abhängig, sondern zeigen eine gesetzmäßige Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Wirkens des Reizes. Findet man nun die Verbildung eines bestimmten Organs in verschiedenen Fällen kombiniert mit z. B. vollkommen ungeteilten Hemisphären, aber auch mit teilweise oder ganz ausgebildeten Hemisphären, so kann man über die empfindliche Phase dieses bestimmten Organs aussagen, daß sie zumindest so lange dauert wie die Ausbildung des 5-Blasenstadiums aus dem 3-Blasenstadium. Und diese Bildungszeit ist aus der Entwicklungsgeschichte einigermaßen bekannt.

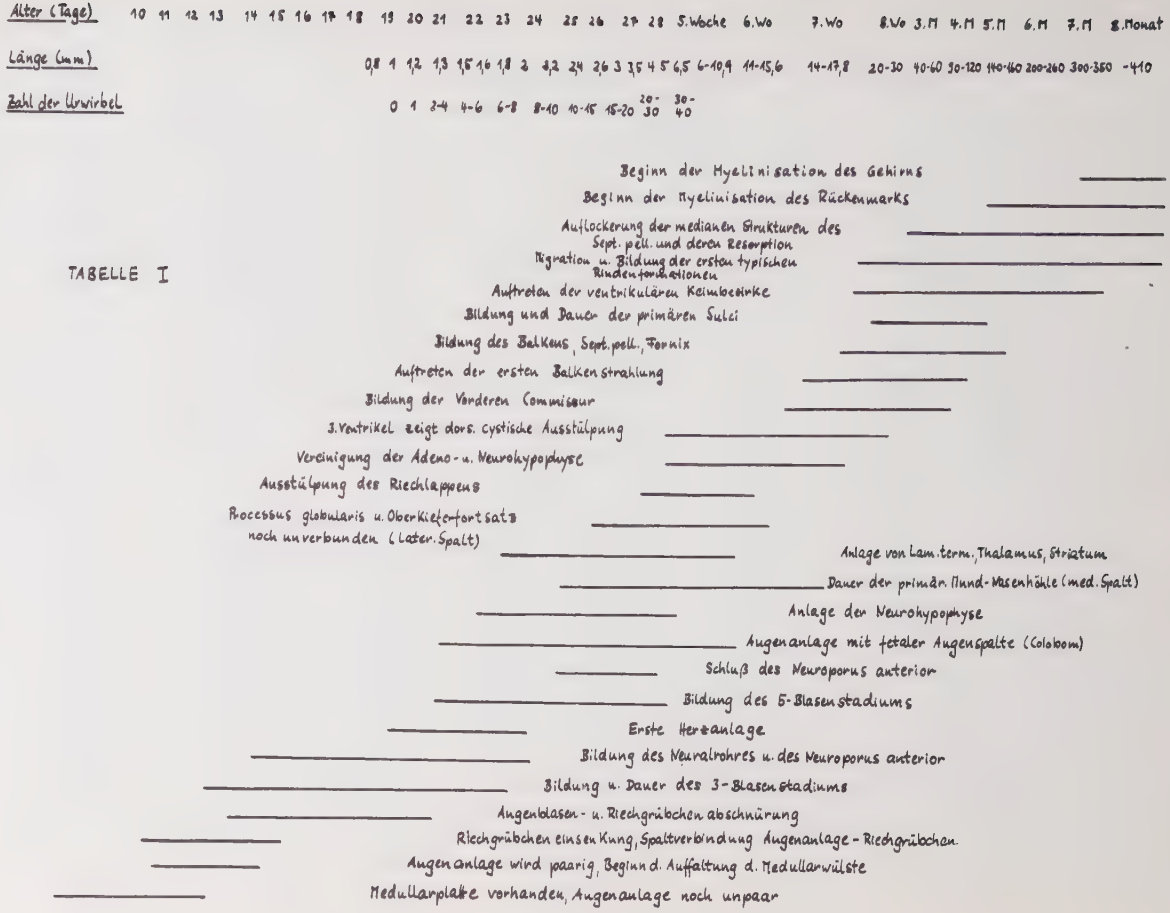
Betrachtet man die Kombinationen von Mißbildungen, die die bisher beschriebenen Fälle aufweisen, so muß man annehmen, daß sich die den Bildungszeiten vorgelagerten teratogenetischen Terminationsperioden ganz ähnlich überlappen wie die entsprechenden Bildungszeiten.

Die Gesichtsmißbildungen, nämlich Nasenverbildungen (Proboscis und Flachnase, bedingt durch mangelnde Ausbildung der Ossa nasi und des Septums) und mediane und laterale Gesichtsspalten sind, ganz abgesehen von den Orbitaveränderungen bei der Synophthalmie, nicht nur als komplizierende Assoziationen zu etlichen mißbildeten Einzelorganen des Prosencephalons aufzufassen, sondern bilden mit den entsprechenden Hirnmißbildungen eine syndromatische Einheit. Da die teratogenetischen Terminationsperioden dieser Gesichtsmißbildungen nicht parallel der Terminationsperiode nur einer bestimmten Hirnmißbildung verlaufen, sondern verschiedene empfindliche Phasen von Einzelorganen des Prosencephalons überlappen, bieten sich die Gesichtsmißbildungen als brauchbare Zwischenglieder bei der Aufstellung der Mißbildungsreihe an.

Wie man aus der Tabelle II, am besten am Beispiel der Ausbildung der Hemisphären ersehen mag, muß man zwei Arten der Schädigung eines Organes unterscheiden:

1.) Es kann die Anlage des Organs entsprechend der Dauer der Terminationsperiode geschädigt werden, und die Ausbildung des Organs unterbleibt vollstän-

TABELLE I


Alter (Tage)
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 S.Woche 6.Wo 7.Wo 8.Wo 3.M 4.M 5.M 6.M 7.M 8.Monat
Länge (mm)
0,8 1 1,2 1,3 1,5 1,6 1,8 2 2,2 2,4 2,6 3 3,5 4 5 6,5 6-10,9 11-15,6 14-17,8 20-30 40-60 30-120 110-160 200-260 300-350 -410
Zahl der Urwirbel
0 1 3-4 4-6 6-8 8-10 10-15 15-20 20-30 30-40
Beginn der Myelinisation des Gehirns
Beginn der Myelinisation des Rückenmarks
Auflockerung der medianen Strukturen des Sept. pell. und deren Resorption
Migration u. Bildung der ersten typischen Rindenformationen
Auftreten der ventrikulären Keimbezirke
Bildung und Dauer der primären Sulci
Bildung des Balkens, Sept. pell., Fornix
Auftreten der ersten Balkenstrahlung
Bildung der Vorderen Commissur
3. Ventrikel zeigt dors. cystische Ausstülpung
Vereinigung der Adeno- u. Neurohypophyse
Ausstülpung des Riechlappens
Processus globularis u. Oberkieferfortsatz noch unverbunden (Later. Spalt)
Anlage von Lam. term., Thalamus, Striatum
Dauer der primär. Mund-Nasenhöhle (med. Spalt)
Anlage der Neurohypophyse
Augenanlage mit fetaler Augenspalte (Coloboom)
Schluß des Neuroporus anterior
Bildung des 5-Blasenstadiums
Erste Herzanlage
Bildung des Neuralrohres u. des Neuroporus anterior
Bildung u. Dauer des 3-Blasenstadiums
Augenblasen- u. Riechgrübchen abschnürung
Riechgrübchen einsenkung, Spaltverbindung Augenanlage - Riechgrübchen
Augenanlage wird paarig, Beginn d. Auffaltung d. Medullarwülste
Medullarplatte vorhanden, Augenanlage noch unpaar

dig, gleichgültig, ob der schädigende Reiz in den Anfang oder in das Ende der teratogenetischen Terminationsperiode fiel.

2.) Es muß die Wirkung eines Reizes auf den Vorgang der Entfaltung des Organs von 1.) klar abgegrenzt werden, denn jeder Reiz, der zu einem etwas anderen Zeitpunkt in diesen Vorgang eingreift, bedingt eine Hemmung dieser Entwicklung in ganz verschiedenen Phasen, je nach dem, wie weit die Entfaltung vorangeschritten war. Bei manchen Um- und Ausbildungsvorgängen ergeben sich dadurch so erhebliche Gradunterschiede, daß man diese verschiedenen Grade als Glieder in die teratologische Reihe aufnehmen muß, obwohl es sich um die Schädigung ein und desselben Organs handelt.

Die 18 Glieder der so erweiterten Mißbildungsreihe seien in der Reihenfolge ihrer Anordnung kurz besprochen. Namensgebend für die einzelnen Gruppen muß bei einer Kombination von mehreren Mißbildungen immer die Schädigung jenes Organs sein, dessen Anlage oder Ausbildung in der normalen Entwicklung am frühesten erfolgte, und nicht die Schädigung jenes Organs, dem man die größte Bedeutung beimißt. Nur so kann man auch die isolierte Entwicklungsstörung aller Einzelorgane genau einordnen, was nicht möglich ist, wenn die Beteiligung eines sogenannten Hauptorgans namengebend für eine Gruppe ist, und dieses Hauptorgan nicht mitgeschädigt worden ist, weil zur Zeit des Wirkens des Reizes sich die empfindliche Phase dieses Organs noch nicht oder nicht mehr mit den empfindlichen Phasen der Einzelorgane überlappte.

1.) Anophthalmie, Nasen- und Augenhöhle sind miteinander verbunden

Bei diesen seltenen Fällen fehlt die Nase vollkommen, und in der mit der Nasenhöhle verbundenen medianen Augenhöhle finden sich Retina- und Linsenderivate. Genau wie bei den folgenden drei Abstufungen der Synophthalmie bzw. Cyclopie und dem extremen Hypotelorismus kommt diese Mißbildung nie ohne fehlende Trennung der Hemisphären vor; das Riechhirn ist nicht ausgebildet. Der Hirnbefund ist unter Nr. 7 beschrieben.

Die Entwicklungsstörung muß sehr frühzeitig eingetreten sein, denn eine Spaltverbindung zwischen Augenanlage und Riechgrübcheneinsenkung besteht nur etwa in der 2. Woche der Keimesentwicklung.

2.) Cyclopie

In der mittelständigen Orbita befindet sich ein oft etwas vergrößertes Auge, der Optikus ist unpaar oder rudiment, Ossa und Septum nasi fehlen; dagegen bilden die Weichteile der Nase eine sogenannte Proboscis, die mittelständig über der Orbita angeordnet ist, deren Höhle blind endet. In seltenen Fällen fehlt die Proboscis. Der Zwischenhirn- und Stammganglienbefund ist bis einschließlich Nr. 13 uneinheitlich (siehe Tabelle II). Man findet in der Medianlinie verbundene Thalami, Corpora striata und auch mediane Verbindungen der Sehhügel. Einige Fälle zeigen allerdings auch gut bis hyperplastisch ausgebildete Stammganglien. Der Endhirnbefund von 1.) - 6.) ist der gleiche wie von 7.) und wird dort beschrieben.

3.) Partielle Synophthalmie

In der unpaaren Orbita finden sich zwei Bulbi, die mehr oder weniger stark miteinander verschmolzen sind, ebenso die beiden Linsen und die Corneae. Gewöhnlich wird ein Proboscis ausgebildet.

4.) Unpaare Orbita, Bulbi getrennt

Der Optikusbefund ist uneinheitlich: rudimentäre Optici, keine Chiasmabildung, oder Tracti optici verbunden. Üblicherweise findet sich eine Flachnase, d.h. Septum und Ossa nasi und auch die Weichteile der Nase weisen mehr oder weniger starke Hypoplasie auf.

Bei den Mißbildungen 2.) 3.) 4.) fand eine Schädigung zur Zeit der Medullarplatte statt, denn die Teilung der Augenanlage, ein Vorgang, der anscheinend in jedem Stadium gehemmt werden kann, geschieht in dieser Phase der frühkindlichen Entwicklung. Übergangsfälle zu Nr. 5 weisen unter Umständen schon einen medianen Gesichtsspalt auf.

5.) Extremer Hypotelorismus

Unter extremen Hypotelorismus muß der letzte Grad der Synophthalmie verstanden werden, denn obwohl die Augen getrennt und die Orbitae noch eben verbunden oder schon getrennt sind, zeigt besonders der Optikus noch die Tendenz der

Verschmelzung: verbundene Tracti optici oder Chiasmaverbildungen. Das einfache Vorhirn zeigt denselben Befund wie in Nr. 7. Der stets vorhandene Vomermangel bedingt einen meist breiten Kiefer-Gaumen-Spalt, den die ersten Grade der Synophthalmie gewöhnlich nicht aufweisen.

Da die Augenanlage schon zu Anfang der dritten Woche paarig wird, muß die Entwicklungshemmung etwa in diese Zeit gefallen sein.

6.) Fehlen des Septum und der Ossa nasi (Flachnase)

Auch diese Gesichtsmißbildung - zuweilen kombiniert mit einem medianen Gesichtsspalt - kommt nicht isoliert vor, sondern ist üblicherweise verbunden mit einem Hirnbefund, nämlich noch immer vollkommen ungeteilten Hemisphären. In einigen Fällen zeigt aber das Endhirn schon den Beginn der Ausbildung zweier Hemisphären, was sich in paarigen Hinterlappen und paarigen Hinterhörnern der Seitenventrikel äußert.

Die Entwicklungsstörung wird um die zweite Hälfte der dritten Woche stattgefunden haben.

7.) Vollkommen ungeteilte Hemisphären

Die Fälle dieser Gruppe weisen nicht mehr die typischen Nasenmißbildungen der Gruppen 4, 5 und 6 auf, und auch der Augenabstand ist normal oder nur wenig unter der Norm. Das mißbildete Endhirn zeigt folgenden Befund: Das Telencephalon ist als eine makrogyrische, einfach geformte und grob gefurchte Holosphäre vorhanden. Es weist eine große ungegliederte Ventrikelhöhle auf und überwölbt die meist rudimenten Striatum- und Thalamushügel. Bulbus und Tractus olfactorius fehlen, man findet keinen Interhemisphärenspalt, und eine Lappenabgrenzung ist nicht zu erkennen. Das Telencephalon füllt nur den vorderen Teil der Schädelhöhle aus, eine mehr oder weniger ausgeprägte Halbkugel formend. Schaut man von oben auf das Gehirn, so sieht man, daß die Ventrikelhöhle hinten überdacht wird von einer dünnen, halbdurchsichtigen Membran, die durch die Ventrikelflüssigkeit gespannt wird. Diese Membran reißt bei der Herausnahme des Gehirns leicht ein und wird häufig übersehen. Sie haftet an der Unterkante einer breiten, queren Windung in Hufeisenform als hinterer Abschluß der grauen Hirnmasse und ist die direkte Fortsetzung davon. Diese transversale Windung legt sich mit ihren beiden Enden an den Striaturhügel, der zwischen ihnen gelegen ist, an. Hinten befestigt sich die Dachmembran am Epithalamus und an den lateralen Wänden des Thala-

mushügels. Die Ventrikelhöhle der Holosphäre stellt die ungeteilte Prosencephalische Blase dar; die Ausstülpung der Hemisphärenblasen ist unterblieben. Bei Betrachtung verschiedener Fälle dieser Mißbildung bemerkt man, daß ein konstanter antero-posteriorer Gradient der Spaltung in sekundäre cerebrale Blasen besteht. Vorne ist der Spaltungsmangel meist ein totaler, je weiter man nach hinten kommt, desto stärker wird offenbar - in frühen Fällen nur im histologischen Bild - daß hier der gehemmte rudimentäre Beginn einer Spaltung vorliegt. Die Holosphäre zeigt aber, wie YACOVLEV schreibt, keine neue Art der Entwicklung, sondern eine Unterbrechung der "traditionellen", d.h. genetisch vorgeschriebenen Entwicklung, denn selbst bei Erwachsenengehirnen ist dieser antero-posteriore Gradient der Spaltung deutlich; Zwischen den Frontallappen ist der Hemisphärenspalt vor und unterhalb des Balkenknies seichter als hinter dem Splenium.

Durch oberflächliche Betrachtung des einblasigen Endhirns wurde mancher Untersucher dazu verleitet, diese "Holosphäre" als ungeteilte Frontallappen zu deuten, mit der Annahme, daß Parietal-, Occipital- und Temporallappen fehlen. Eine genaue histologische Untersuchung ergibt aber, daß die typischen Rindenfelder aller Lappen in Rudimenten oder Anlagen vorhanden sind und nur einige wenige Areale der Frontallappen nicht nachzuweisen sind (YACOVLEV).

Man muß darum auch bei Fall 3 von KIRCHMAIR und DOMINOK annehmen, daß, entgegen der Meinung der Verfasser, Occipital- und Temporallappen vorhanden waren.

Die Abgrenzung gegenüber der vorigen Gruppe ergibt sich durch den stets gut ausgebildeten Vomer. Falls Gesichtsspalten auftreten, können sie median oder lateral liegen und betreffen dann in wechselnden Graden Lippe, Kiefer und Gaumen. Die Entwicklungsstörung muß zur Zeit des Dreiblasenstadiums des Gehirns und nach der vollständigen Trennung der Augenanlage eingetreten sein. Da die Hemisphären noch vollkommen ungespalten sind, in der nächsten Gruppe aber schon eine teilweise Spaltung zu beobachten ist, muß man das Ende der 3. und den Anfang der 4. Woche als Zeitpunkt der Hemmung annehmen.

Das 3-Blasenstadium (oder 2-Blasenstadium nach der Terminologie von STARCK) wird schon in der 2. Woche gebildet; tritt aber eine Hemmung in dieser Phase ein, so werden noch andere Strukturen geschädigt, deren Bildungszeiten früher liegen (Gruppen 1-6) als die der Hemisphärenausstülpung. Man sieht also, daß ein Reiz, der schon zur Zeit der Medullarplatte wirkte, nicht die Ausbildung des Dreiblasenstadiums hemmte, sondern erst die sich später vollziehende Umwandlung in das 5-Blasenstadium verhinderte.

8.) Ungeteilte Hemisphären, Hinterlappen jedoch paarig

Der Beginn der Umwandlung des 3- in das 5-Blasenstadium wurde unterbrochen. Frühe Grade zeigen nur eine seichte Furche zwischen den beiden Occipitallappen, trat jedoch die Störung etwas später ein, so findet man schon ausgebildete Hinterhörner der Seitenventrikel. Gewöhnlich ist diese Mißbildung von medianen oder lateralen Gesichtsspalten begleitet. Das Riechhirn pflegt nur in der Anlage vorhanden zu sein, wie bei allen bisherigen Gruppen. Das bedeutet aber wieder, daß derselbe Reiz, der zum einen in den Vorgang der Ausbildung eines Organs eingreift, zum anderen die Anlage eines zweiten Organs schädigen kann und damit die spätere Entfaltung dieses Organs verhindert.

9.) Mit Ausnahme der Vorderlappen geteilte Hemisphären

Im Gegensatz zu Nr. 8 ist hier nicht zu Beginn, sondern kurz vor dem Ende der Ausbildung des 5-Blasenstadiums die Störung eingetreten, also etwas später. Die Seitenventrikel zeigen ein unpaares Vorderhorn. Selbstverständlich gibt es zwischen Nr. 8 und Nr. 9 alle Übergänge des Paarigwerdens der einzelnen Lappen mit den entsprechenden vielfältigen Formen der Seitenventrikel. Das Riechhirn kann gut ausgebildet sein, rudimentär sein, oder ganz fehlen. Die Störung von Nr. 8 und Nr. 9 dürfte in die 4. Woche fallen.

10.) Mediane oder laterale Gesichtsspalten, verbunden mit einem Hirnbefund

Die empfindlichen Phasen der Gesichtsbildung ragen über die Hemisphärentrennung hinaus und reichen bis in die Zeit der Riechhirnaussprossung hinein, aber gewöhnlich nicht über diese Zeit hinaus. Deswegen ist man berechtigt, den Gesichtsspalten einen Platz in der Reihe zuzuordnen. Das 5-Blasenstadium ist ausgebildet, die Riechlappenaussprossung hat noch nicht eingesetzt, d. h., daß es eine Phase in der Keimesentwicklung gibt, in der ein die Entwicklung hemmender Reiz die Ausbildung des 5-Blasenstadiums nicht mehr schädigen kann, wohl aber die Gesichtsbildung stört und die Ausbildung der Riechlappen verhindert, doch kann die Riechhirnausknospung auch später noch verhindert werden, wenn wiederum die Gesichtsausbildung nicht mehr unterbrochen werden kann. Dieses ist bei Nr. 11 der Fall. Als Zeitpunkt der Störung der Gesichtsbildung muß man die 4. und 5. Woche annehmen.

11.) Riechhirnmangel (Arhinencephalie)

Man findet oft Fälle von "Riechhirnmangel mit Gesichtsspalten" beschrieben. Korrekter müßte es aber heißen: Gesichtsspalten mit Riechhirnmangel, denn die empfindlichen Phasen für die Fusion der Gesichtsfortsätze liegen in der Keimesentwicklung früher als die der Riechhirnaussprossung, bzw. die Phasen überlappen sich für eine gewisse Zeit, was dazu führt, daß die Gesichtsspalten, falls auch ein Hirnbefund zu erheben ist, fast immer mit Arhinencephalie verbunden sind (s. Nr. 10), wohingegen das Fehlen der Lobi und Tracti olfactorii auch isoliert bzw. mit Balkenmangel und fehlender Vorderer Commissur gefunden wird. Die Entwicklungsstörung muß auch etwa in die 4. - 5. Woche gelegt werden. Die Arhinencephalie bei vollkommen geteilten Hemisphären muß man vielleicht doch von dem Riechlappenmangel bei ungeteilten oder nur teilweise entwickelten Hemisphären abgrenzen, denn es fällt auf, daß jene Fälle, bei denen nur die Vorderlappen noch verbunden, also die übrigen Endhirnlappen wohl ausgebildet sind- auch der Riechlappen meist vorhanden ist (s. Tabelle II). Dagegen fehlen die Riechlappen in jenen Fällen, wo die Entwicklung des Gehirns auf dem 3-Blasenstadium stehenblieb. Da aber in jenen Fällen auch die Ausbildung der übrigen Lappen unterblieben ist, und man nicht vom Occipital- oder Parietallappenmangel spricht, ist es auch nicht ganz richtig, von Riechlappenmangel zu sprechen, nur weil dieser Lappen am auffälligsten ist und eine besonders frühe Ausbildung erfährt. Bei einem großen Teil der Fälle mit Arhinencephalie zeigt auch die Lamina cribrosa Veränderungen. In der Hauptsache fehlt die Perforierung oder die Zahl der Löcher entspricht nicht der Norm. Seltener kann auch, bei frühen Graden der Arhinencephalie, die ganze Lamina cribrosa fehlen oder nur die Crista galli.

Ein gewisser Prozentsatz der männlichen Individuen, die eine der Mißbildungen dieser Reihe zeigen, weisen ein- oder doppelseitigen Kryptorchismus oder hypoplastisches Genitale auf. Bei den Fällen mit Arhinencephalie findet man diese Kombination häufiger als bei den übrigen Mißbildungen des Prosencephalons, doch findet man bei jeder Mißbildung - z.B. auch bei Balkenmangel (DURAND fand bei 139 Fällen mit Balkenmangel 11 Fälle mit genitalen Abnormitäten) - ein oder zwei Fälle, bei denen die Testes nicht deszendiert oder hypoplastisch sind. DE MORSIER prägte - wegen der relativ häufigen Kombination von Riechlappenmangel mit diesem Genitalbefund - den Begriff "olfacto-genitales Syndrom" und will dieses als "entité nosologique" verstanden wissen, das nichts mit der Cyclopie einerseits und dem Balkenmangel andererseits gemeinsam habe, also keineswegs als Glied der KUNDRAT'schen Reihe aufzufassen sei, sondern ein eigenständiges Krankheitsbild darstelle.

Folgendes ist aber gegen diese Vorstellung einzuwenden:

1.) Leistenhoden oder genitale Hypoplasie kommen nicht nur mit Arhinencephalie gepaart vor, sondern bei allen Gliedern der Mißbildungsreihe des Prosencephalons von Cyclopie bis Balkenmangel, allerdings mit wechselnder Häufigkeit. Speziell bei der Arhinencephalie gab DE MORSIER eine wesentlich größere Zahl von Leistenhoden, genitaler Hypoplasie oder Eunuchoidismus an als irgend ein anderer Untersucher oder als aus meiner Zusammenstellung ersichtlich ist. Möglicherweise kommt die Diskrepanz der Angaben dadurch zustande, daß DE MORSIER nur Fälle aufführte, die das Erwachsenenalter erreicht haben. Das ist aber eine Auslese, denn mehr als die Hälfte der Träger dieser Mißbildung überlebt nicht das Kindesalter.

2.) Der Abstieg der Hoden kann durch verschiedene Ursachen unterbrochen oder gehemmt werden, die häufigste ist die Insuffizienz des hormonalen Systems. Hypoplastische Genitale und atrophierte Testes deuten ebenfalls darauf hin, daß der Hormonhaushalt schon vor der Geburt gestört war. WEIDENREICH und andere bezogen deshalb diese unterentwickelten Genitale auf eine Störung der Hypophysenfunktion. Jene Hypothese ist sehr einleuchtend, wenn man beachtet, daß die Anlage der Neurohypophyse in die 4. und 5. Woche fällt, und die Vereinigung der Neuro- mit der Adenohypophyse in der 6. und 7. Woche stattfindet. Ein schädigender Reiz, der in dieser Zeit wirkt, kann durchaus neben einer Entwicklungsstörung des Endhirns eine Schädigung der Hypophyse bewirken, was durch die Beobachtungen von OZAWA 1939, BARBER und MUELLING 1950 und YACOVLEV 1959 bestätigt wird (s. Tabelle II). WEIDENREICHs Erklärungsversuch ist also begründeter als DE MORSIERs Idee einer "lateralen ethmoido-olfactiven Dysraphie, die sich nach hinten bis zum Hypothalamus verlängere".

Unter der sogenannten Arhinencephalie darf man nicht das Fehlen aller rhinencephalen Strukturen verstehen, sondern nur das der Lobi olfactorii, d. h. der Bulbi, Tracti und Trigona olfactorii. Die Entwicklung des hinteren Rhinencephalons scheint unabhängig zu sein von der des Rhinencephalon anterior. So findet man gewöhnlich trotz fehlender Bulbi und Tracti olfactorii normal entwickelte Substantia perforata anterior, Area parolfactoria, Fornix, Corpus paraterminale, Gyrus subcallosus, und Nucleus amygdalec, das Ammonshorn speziell zeigt sogar häufig eine hypertrophe Entwicklung, wobei allerdings in einigen Fällen atrophe Nervenzellen und vermehrtes gliöses Gewebe beobachtet wurde (75). Der vorhandenen Riechhirnanteile wegen ist der Ausdruck Arhinencephalie nicht ganz korrekt, er hat aber als historischer Begriff auch heute noch eine große Bedeutung und seine Anwendung daher Berechtigung.

Die Arhinencephalie kann ganz isoliert auftreten, und Träger dieser Mißbildung können in Ausnahmen ein hohes Alter erreichen. Das Durchschnittsalter liegt um 20 Jahre, obwohl etwa die Hälfte der Kinder das 1. Lebensjahr nicht überleben. Häufig ist das Fehlen der Bulbi und Tracti olfactorii begleitet vom Fehlen der Vorderen Commissur, Balkenmangel und seltener auch von einer vom dritten Ventrikel ausgehenden Cyste.

12.) Vom 3. Ventrikel ausgehende Cysten

Bei der pneumencephalographischen Untersuchung von Epileptikern und Schwachsinnigen findet man nicht zu selten auf dem Röntgenbild einen Befund, der allgemein als Cyste des 3. Ventrikels beschrieben wird und verschiedene Deutung erfahren hat. Die bekannteste Beschreibung einer solchen Cyste stammt von O. FOERSTER (1939), der die Ausstülpung des vorderen Abschnittes des Daches des 3. Ventrikels als "Diverticulum paraphysarium des ventriculus tertius" bezeichnet und gedeutet hatte. Doch nicht nur der vordere Abschnitt des Ventrikeldaches kann diese Aussackung zeigen, sondern auch der mittlere Abschnitt, vornehmlich aber der hintere, was dann von einigen Autoren als Recessus subpinealis benannt wird. Vorsichtigere Autoren sprechen deswegen von einer "Interhemisphärencyste" oder "Cyste des 3. Ventrikels". In jedem Falle handelt es sich um eine cystische Aussackung des Daches des 3. Ventrikels, von verschiedenen Ausmaßen und nicht immer an derselben Stelle gelegen. Die typische ependymale Auskleidung des Ventrikels setzt sich ohne Unterbrechung in diese verschiedenen Ausstülpungen fort. Der eindrucksvolle II. Fall von ROHMER, bei dem durch die Operation zwischen den Hemisphären vier bis pflaumengrosse miteinander kommunizierende Cysten nachgewiesen wurden, deren unterste nur eine schmale Verbindung zum 3. Ventrikel aufwies, scheint die Annahme zu bestätigen, daß die relativ häufige, kolloidgefüllte, isolierte Cyste im Interhemisphärenspalt, die die gleiche Auskleidung zeigt wie der 3. Ventrikel, einen abgeschnürten Teil der Ausweitung des Daches des 3. Ventrikel darstelle. Und die Vermutung von SJÖVALL (1909), daß die Kolloidcyste des 3. Ventrikels auf einem Persistieren der Paraphysenanlage und der Verlötung ihres unteren ventrikelwärts offenen Orificiums beruhe, scheint - bis auf die Annahme der Paraphysenanlage - durch diese Beobachtung gerechtfertigt zu werden.

Der Balken zeigt in jedem Fall ebenfalls eine Veränderung, meistens fehlt er ganz, also nicht nur im Bereich der Cyste, häufig fehlt die Commissura hippocampi, die Fornices sind mißbildet oder fehlen, selten jedoch besteht eine Agenesie der Vorderen Commissur. Findet sich der Balkenmangel nur im Bereich

der Cyste, so wird die umschriebene Erweiterung des 3. Ventrikels eingefaßt von zwei Corpora callosa longitudinalia. Dieser partielle Balkenmangel muß wohl als sekundäre Störung aufgefaßt werden; d. h. nicht jener Reiz, der die Rückbildung der dorsalen Ausbuchtung des 3. Ventrikels verhinderte (s. u.), schädigte auch die Balkenanlage gerade in diesem Bereich, sondern die Cyste verdrängte einen Teil des Leitgewebes, also einen Teil der Commissurenplatte, wodurch die Ausbildung der Balkenfasern in diesem Abschnitt nicht erfolgen konnte.

Die Berechtigung, diese Mißbildung in die Hemmungsmißbildungsreihe des Prosencephalons aufzunehmen, ergibt sich erstens daraus, daß sie hauptsächlich in Verbindung mit anderen Mißbildungen dieser Reihe auftritt, und zwar mit früheren, wie Arhinencephalie und späteren, wie totalem Balkenmangel, und zweitens aus der Betrachtung der Entwicklungsgeschichte, wozu ich O. FOERSTER zitieren möchte: "Es liegt nahe, dieselbe (Cyste des 3. Ventrikels) mit einer der zahlreichen, durch die phylogenetische Entwicklungsreihe der Vertebranen wie ein roter Faden hindurchziehenden und auch in der ontogenetischen Entwicklung des Menschen zwar primär angelegten, dann aber in der weiteren Entwicklung wieder zurückgebildeten Ausstülpung des Daches des 3. Ventrikels in Beziehung zu setzen". BAILEY hatte 1916 bei menschlichen Embryonen von 19 - 32 mm Länge eine bogenförmige Aussackung des Ventrikeldaches beobachten können, und schließlich lassen sich noch Tierversuche anführen, und zwar erzeugten COWEN und GELLER durch Röntgenbestrahlung schwangerer Ratten vom 14. bis 17. Tag Cysten des 3. Ventrikels mit Balkenmangel.

Beim Menschen dürfte die Entwicklungsstörung, die zu diesem Befund geführt hat, etwa in der 5. und 6. Woche stattgefunden haben.

13.) Fehlen der Vorderen Commissur

Da diese Struktur einerseits nur von geringen Ausmaßen ist, und zum anderen bei ihrem Fehlen keine charakteritstischen Ausfallerscheinungen auftreten werden, ist das isolierte Fehlen der Vorderen Commissur bisher nicht beschrieben worden. Dagegen wurde ihr Fehlen häufig bei der Arhinencephalie und auch beim Balkenmangel angegeben. Die Bildung der Vorderen Commissur beginnt eine kurze Zeit eher als die des Balkens, läuft dann mit dieser parallel, und endet wesentlich früher als die Vollendung des Balkens, was sich darin äußert, daß in den meisten Fällen von Balkenmangel die Vordere Commissur wohl erhalten ist.

Die Fälle von YACOVLEV (1 und 2) und KAUTZKY weisen darauf hin, daß ein

isoliertes Fehlen der Vorderen Commissur mit vorhandenem Balken möglich zu sein scheint, denn diese Fälle zeigen eine fehlende Vordere Commissur und ein Balkenrudiment.

Die Agenesie der Vorderen Commissur hat keine Beziehung zur Agenesie der Lobi olfactorii, denn bei einer Vielzahl von Fällen mit fehlenden Bulbi und Tracti olfactorii ist die Commissura anterior gut entwickelt.

Bei totaler Agenesie der Vorderen Commissur fehlt nicht nur das commissurale Segment, sondern auch die beiden hemisphäralen Segmente sind rudimentär oder mißbildet (75).

Da die Bildungszeit der Commissura anterior von der 7. Woche bis in den 3. Monat reicht, muß man als Zeit, in der ein schädigender Reiz die Agenesie dieser Struktur (ohne gleichzeitige Arhinencephalie) bewirken kann, die 6. und 7. Woche annehmen.

14.) Balkenmangel I (Fehlen der interhemisphäralen und transversalen Fasern des Balkens).

Auch am Balken müssen wir zwei Teile unterscheiden, einmal die von den Rindenzellen ausgehenden Balkenfasern, die in den Hemisphären verlaufen und die Zwingen bilden, und zum anderen den commissuralen, von außen sichtbaren Teil des Balkens, der durch das Übertreten dieser Fasern von der einen Hemisphäre in die andere gebildet wird. (Als drittes scheint es auch Balkenlängsfasern zu geben).

Entsprechend diesen beiden Anteilen des Balkens haben wir auch zwei unterschiedliche Balkenagenesien voneinander abzugrenzen: Bei dem Balkenmangel I wurde die Faserbildung gehemmt, d. h., der schädigende Reiz traf die Rindenstrukturen bzw. Nervenzellen, von denen die Balkenfasern ihren Ursprung nehmen. Bei der histologischen Untersuchung der Hemisphären findet man also keine oder nur mißbildete Balkenfasern und selbstverständlich fehlt der commissurale Teil des Balkens. An seiner Stelle finden sich in etlichen Fällen (und je nach Untersucher) Reste eines membranösen Häutchens, die noch unter Umständen embryonale Zellelemente enthalten können. Das sind Reste der von den Balkenfasern nicht benutzten Commissurenplatte. Diesen Balkenmangel möchte ich im Gegensatz zu Nr. 15 als echten Balkenmangel bezeichnen.

Regelmäßig finden sich bei dieser Mißbildung noch einige Veränderungen in der Balkengegend. Zum Teil werden es Störungen sein, die durch die Nichtausbil-

dung des Balkens entstanden sind, denkbar wäre aber auch eine gleichzeitige, d.h. primäre Schädigung der angrenzenden Strukturen. Auffallend ist das Fehlen oder die Atrophie des Gyrus cinguli, was ein Einrollen der Hemisphären nach medial und ventral bewirkt, wodurch die Hippocampusformationen eine typische Verlagerung erfahren. Die Sylvische Furche ist erweitert und die Sulci der medialen Hemisphärenwände zeigen eine radiäre Anordnung, welche hin und wieder im Pneumencephalogramm nachweisbar ist. Die typischen Zeichen des Balkenmangels wurden von DAVIDOFF und DYKE, PENFIELD, GUTTMANN und anderen eingehend beschrieben.

Der schädigende Reiz wird in der 6. bis 8. Woche gewirkt haben.

15.) Balkenmangel II (Fehlen des commissuralen Teils des Balkens, Ausbildung zweier sogenannter Balkenlängsbündel)

Nach HELD hat die Commissurenplatte, die sich an die Lamina terminalis anschließt und wohl aus ihr hervorgegangen ist, bei der Bildung des Balkens die Aufgabe eines "Leitgewebes", d.h., die aus den Hemisphären auf die Commissurenplatte zu wachsenden Balkenfasern finden nur dann den Weg zu der anderen Hemisphäre, wenn dieses Leitgewebe unversehrt ist. Nun gibt es aber verschiedene Ursachen für eine Schädigung dieses Gewebes. Erstens muß man wieder einen exogenen Reiz annehmen, der die Entwicklung dieses Leitgewebes störte. Jene Fälle zeigen dann meist noch andere Störungen, wie Heterotopien, mißbildete Gyri oder Hemmungsmißbildungen am übrigen Körper. Zweitens sind es vor allem verdrängende Prozesse, die den Platz der Commissurenplatte vollkommen oder nur zum Teil einnehmen: Cysten, die vom 3. Ventrikel ausgehen, sog. Balkenlipome (Lipome also, die nicht vom Balken ausgehen, sondern schon vor seiner Bildung bestanden), oder andere Geschwülste.

Entsprechend dem Raum, den diese Prozesse einnehmen, gibt es totalen oder partiellen Balkenmangel.

Die Balkenfasern, die kein oder ein geschädigtes Leitgewebe vorfinden, biegen rechtwinklig nach dorsal um und bilden zusammen in der Höhe des normalen Balkens das sogenannte Balkenlängsbündel an der medianen, ventralen Kante jeder Hemisphäre. In diese gut sichtbaren Längsbündel pflegen die Fasern aus den Fornixschenkeln, falls diese vorhanden sind, einzumünden. In einigen Fällen finden auch Balkenfasern den Weg über die Commissura anterior, wodurch dieses Gebilde eine Hypertrophie erfährt.

Der Balkenmangel II ist also nicht in jedem Fall auf eine Entwicklungsstörung im Sinne einer Hemmung zurückzuführen, sondern ist häufig sekundärer Natur.

DE MORSIER und MOSER versuchten, diese Art des Balkenmangels auf eine Schädigung der embryonalen Arteria cerebri anterior zurückzuführen. Neben anderen Forschern bemühte sich vor allem O. MARBURG, diese These zu widerlegen. Er schreibt, daß die Blutversorgung des Balkens im fetalen Leben durch verschiedene Gefäße gewährleistet sei und die Arteria cerebri anterior nur einen Teil des Balkens versorge. Eine Schädigung dieses Gefässes würde höchstens einen partiellen Balkenmangel zur Folge haben. Ursprünglich bilden die vordere und die mittlere Arteriae cerebri einen gemeinsamen Ast, so daß eine Läsion dieses Gefässes auch eine Zerstörung der späteren Arteria cerebri media nach sich ziehen müsse.

Darüber hinaus sind bei den meisten beschriebenen Fällen die Balkenarterien intakt und überhaupt sei ein umschriebener Entzündungsprozeß gerade der extrem kleinen Zone der Commissurenplatte unwahrscheinlich.

16.) Partieller Balkenmangel

Ein schädigender Reiz, der die ganze Ausbildung des Balkens verhinderte, mußte notwendigerweise vor der Zeit der Balkenbildung gewirkt haben. Fiel jedoch der Reiz in die Phase der Ausbildung des Balkens, also später, so findet man partielle Balkenagenesien mit verschiedenen Stufen. Das Balkenknie als zuerst angelegter Balkenteil pflegt dann in den meisten Fällen gut ausgebildet zu sein. Der Balken macht von der 8. Woche bis in den 4. Monat seine charakteristische frontooccipitale Entwicklung durch, und man muß annehmen, daß auch in dieser Zeit die Entwicklungsstörung, die zur partiellen Agenesie führte, stattfand. Partieller Balkenmangel mit Balkenlängsbündel ist unter der Nr. 15 aufgeführt.

Auch bei Fällen mit frühen Entwicklungsstörungen, wie Gesichtsmißbildungen und Arhinencephalie, findet man unter Umständen einen teilweisen Balkenmangel angegeben, doch muß man unter dieser Angabe mehr ein Balkenrudiment verstehen, d.h., die die Balkenfasern bildenden Rindenstrukturen sind mangelhaft und vor allem in ihrer Masse geringer als normal ausgebildet, was zur Folge hat, daß auch weniger Balkenfasern gebildet werden.

17./18.) Cysten des Cavum septi pellucidi und des Cavum Vergae./ Cavum septi pellucidi und Cavum Vergae.

Das Cavum septi pellucidi wie auch das Septum pellucidum selbst sind schon immer Gegenstände häufiger Erörterungen gewesen. Das Cavum ist eine Höhle ohne epitheliale Auskleidung, ohne physiologische Bedeutung und nur bei einem Fünftel aller Menschen aufzufinden. Das Septum scheint ein neurologisch stummes Gebiet zu sein, es besteht aus gliösen Elementen und hat an sich erst durch die pneumencephalographische Untersuchung an Bedeutung gewonnen. Das Interesse, das man bei dieser Untersuchungstechnik dem Septum entgegenbringt, gilt allerdings mehr seiner "Indikatorwirkung" auf raumfordernde Prozesse in diesem Gebiet als diesem Gewebe selbst.

Doch fällt hin und wieder eine charakteristische Veränderung dieser Struktur im Pneumencephalogramm auf, eine scheinbare Massenzunahme, was abgesehen von Tumoren meist als Cyste des Cavum septi pellucidi aufgefaßt wird. In einigen Fällen dringt Luft während der Untersuchung in diesen Hohlraum ein, oft auch erst einige Zeit später. Man spricht dann von (mit dem Ventrikelsystem) kommunizierenden Cysten. In einigen wenigen Fällen tritt zu der Cyste des Septum pellucidum noch eine Cyste des Cavum Vergae hinzu, welche ebenfalls median, in der hinter den Fornixschenkeln sich ausbreitenden Verlängerung des Septum pellucidi gelegen ist. Die unterschiedlichen Röntgenbilder wurden eingehend bei DAVIDOFF und EPSTEIN (1950), aber auch schon früher beschrieben.

Folgende Beobachtungen und Überlegungen lassen auf den Gedanken kommen, daß die Cysten des Cavum septi pellucidi und auch das Cavum selbst als letzte Glieder dieser teratologischen Reihe aufgefaßt werden können:

1.) SWIDDE und Mitarbeiter untersuchten von 1947 bis 1951 1032 Gehirne auf ein Cavum septi pellucidi und ein Cavum Vergae. 210 Gehirne (= 20,34 %) wiesen ein Cavum septi pellucidi auf, 24 davon zusätzlich ein Cavum Vergae (= 2,32%). Die durchschnittlichen transversalen, vertikalen und longitudinalen Maße betrugen 3, 6, 7,5 mm, die größte Höhle zeigte die Masse 20, 25, 68 mm, die kleinsten Höhlen waren gerade mit dem bloßen Auge sichtbar. Wo gibt es im Gehirn einen physiologischen Hohlraum, der bei verschiedenen Individuen einen dermassen ausgeprägten Größenunterschied aufweist? Es haben nämlich bei den Beobachtungen von SWIDDE die größeren mehr als 20-fache Ausdehnung der kleineren, ganz abgesehen von den Cysten und vor allem davon, daß 4/5 aller Gehirne überhaupt kein Cavum zeigen. Solche Größenunterschiede findet man nur bei pathologischen Gebilden bzw. Hohlräumen wie z.B.: bei Cysten des 3. Ventrikels, der

Cisterna cerebello-medullaris, der Cisterna fissurae lateralis Sylvii, des Kleinhirnwurmes oder bei der Syringomyelie und Syringobulbie.

2.) In der Untersuchung von SWIDDE findet man weiter, daß 22,30 % aller männlichen und 17,01 % aller weiblichen Individuen ein mehr oder weniger ausgeprägtes Cavum septi pellucidi aufweisen. Die Geschlechtsverteilung männlich zu weiblich beträgt also 13,1 : 10 .

Nach einer Untersuchung von F. HENSCHEN ist die Geschlechtsverteilung bei den Cysten des Cavum septi pellucidi männlich zu weiblich wie
16 : 12 oder 13,3 : 10 .

Errechnet man nun das entsprechende Verhältnis der teratologischen Reihe des Prosencephalons von der Cyclopie bis zum Balkenmangel an Hand der von mir gesammelten Fälle, soweit das Geschlecht von den Untersuchern angegeben wurde, so erhält man 53 : 40 oder 13,2 : 10 .

Wir haben also eine frappante Übereinstimmung der Geschlechtsverteilung beim Cavum septi pellucidi, bei den Cysten des Cavum septi pellucidi und bei der ganzen Mißbildungsreihe selbst. Am Beispiel der Anencephalie kann man zeigen, daß Mißbildungen, die nicht in diese Reihe gehören, auch eine andere Geschlechtsverteilung aufweisen. Nach einer Statistik von G. SMILKSTEIN 1962 sind 65 % aller Früchte mit Anencephalie weiblich.

Es scheint mehr als ein Zufall zu sein, daß bei der Syringomyelie, die ja zu den Entwicklungsstörungen im weiteren Sinne gehört (BODECHTEL und SCHRADER), das entsprechende Zahlenverhältnis 14 : 10 beträgt (GAGEL). Auch bei der Springomyelie kommen nicht zu selten Syndaktylie, Spina bifida und andere Mißbildungen, die wir als Begleitbefunde zu unserer Mißbildungsreihe finden, vor.

3.) Träger von Cysten des Cavum septi pellucidi und Cavum Vergae zeigen, wenn auch nicht sehr häufig, andere Hirnmißbildungen oder Hirnsymptome.

DANDY fand bei einem 4 1/2 jährigen Knaben, den er wegen einer großen Cyste des Septums operierte, ausgeprägte Mißbildungen der Hirnwindungen und Hirnvenen. Mißgebildete Gyri kommen in mehr als der Hälfte der Fälle der ganzen Reihe vor (s. Tabelle II).

BANNWARTH veröffentlichte 1940 6 Fälle, bei denen er im Pneumencephalogramm eine Cyste des Cavum septi pellucidi nachgewiesen hatte. 4 dieser Pa-

tienten zeigten auch noch epileptische Anfälle, die nach BANNWARTHs Auffassung sicher nicht durch die relativ kleinen Cysten bedingt waren, sondern von ihm auf eine Entwicklungsstörung der Hirnrinde zurückgeführt wurden. THIEFFRY gibt an, daß er bei 3 von 6 Fällen mit Cavum Vergae Hirnatrophien fand. Schließlich fanden RYGIERI und MONTI (1959) bei einem 3 Monate alten Mädchen und bei einem 5 Jahre alten Knaben im Pneumencephalogramm die typischen Zeichen des Balkenmangels und die der Cyste des Cavum septi pellucidi. Das Mädchen starb einen Monat später, bei dem Knaben, der auch Krämpfe hatte, wurde die Cyste operativ eröffnet.

4.) SWIDDE berichtet, daß die Häufigkeit der Cava septi pellucidi in den einzelnen Altersstufen bei seiner Untersuchung so gering schwankte, daß keine Abhängigkeit vom Alter ersichtlich war. Insbesondere war bei Kindern die Zahl nicht erhöht. Totgeburten jedoch und Kinder, die kurz nach der Geburt starben, zeigten in etwa 35 % ein Cavum septi pellucidi. Das heißt aber, daß unreife und entwicklungsgestörte Kinder diese Besonderheit um mehr als 50 % häufiger aufweisen. Andererseits haben nach BANDEY-PASQUIER und LARROCHE Feten im 9. und 10. Monat noch in über 80 % ein Cavum septi pellucidi, und es ist anzunehmen, daß die Verödung der Höhlen bis in die ersten Lebensmonate hineinreicht, so daß bei perinatal gestorbenen Kindern die Zahl der Cava noch höher liegt als bei Kindern und Erwachsenen.

Die Vorstellung, an 20 % aller menschlichen Gehirne letzte Grade einer Hemmungsmißbildung nachweisen zu wollen, mag absurd klingen, aber wenn man bedenkt, daß an der Wirbelsäule letzte Grade einer Hemmungsmißbildung, nämlich die Spina bifida occulta nach CURTIUS und LORENZ bei 17 % der Durchschnittsbevölkerung vorkommt, so erscheinen die 20 % gar nicht mehr so abwegig.

Wie kann man sich nun die formale Genese des Cavum bzw. der Cyste des Cavum septi pellucidi vorstellen? Die Hypothese des versprengten Plexusgewebes als Ursache für die Entstehung der Cysten ist abgesehen davon, daß nie ähnliche Elemente im Septum nachgewiesen wurden, schon deswegen unwahrscheinlich, weil man dieses versprengte Gewebe nicht gut als Ursache auch der Cava annehmen kann; daß aber zwischen der Entstehung der Cava und der Cysten ein ursächlicher Zusammenhang besteht, ist wohl nicht nur wegen der Übereinstimmung der Geschlechtsverteilung anzunehmen. Auch die Suche nach einem sezernierenden Ependym blieb erfolglos; diese Höhlen oder Cysten besitzen keine solche Auskleidung.

Da die Cysten und auch die Cava septi pellucidi und Cava Vergae nach den obigen Überlegungen als letzte Glieder dieser teratologischen Reihe des Prosencephalons aufgefaßt werden können, so müssen wir versuchen, auch diese Höhlen - und Cy-

stenbildungen auf Entwicklungshemmung zurückzuführen.

Die Entwicklung des Septum pellucidum scheint in ziemlich fester Abhängigkeit zur Balkenbildung zu stehen. Bleibt diese aus, so ist auch das Septum nur in seiner Anlage vorhanden, oder es wird nur als kleines Rudiment beobachtet. Durch das charakteristische fronto-occipitale bogenförmige Wachstum des Balkens wird ein Teil der Commissurenplatte in saggitaler Richtung ausgedehnt, also vom wachsenden Balken mitgenommen und imponiert schon sehr früh als Septum pellucidum. Seine Dicke ist - im Vergleich zum fertigen Gehirn - in der spätembryonalen Phase relativ stark vergrößert (3). Schon bald nach Auftreten der ersten Balkenfasern kommt es durch Auseinanderweichen der Zellen und durch Einlagerung von Flüssigkeit in das Septum zur Bildung eines Systems unregelmäßiger Hohlräume, die weiterhin durch Resorptionsvorgänge zu einem gemeinsamen Hohlraum zusammenfließen, dem Cavum septi pellucidi, einer Höhle, die alle Feten bis in die letzten Monate der Schwangerschaft aufweisen (3).

Das Cavum Vergae ist keine entsprechende Bildung, sondern ein echter Teil des Cavum septi pellucidi, das seine Entstehung der Massenzunahme der Fornixschenkel zu verdanken hat, denn ursprünglich wurden die beiden Schenkel durch das Cavum septi pellucidi getrennt. Es laufen zwei Vorgänge nebeneinander her, nämlich die schon am Ende der Embryonalperiode beginnende Obliteration des Hohlraumes in seinem rückwärtigen Abschnitt, unten beginnend, und die Massenzunahme und damit Zusammenlagerung der Fornixschenkel. In dem größten Teil der Fälle ist die Verödung der hinteren Abschnitte der Höhle schon geschehen, ehe die Fornices eine mediane Verbindung erhalten, so daß auch bei der Untersuchung von Feten das Cavum Vergae nicht aufzufinden ist (3). Kommt es zu der Bildung eines Cavum Vergae, so findet man nicht selten eine gangartige Verbindung zum Cavum septi pellucidi, den Aquaeductus septi.

Auch der übriggebliebene Hohlraum, das eigentliche Cavum septi pellucidi, erfährt durch Resorption der Höhlenflüssigkeit eine Verödung, die etwa um den Geburtstermin beendet ist, die aber nur bei 4/5 aller Fälle zu einer vollen Obliteration geführt hat.

Bei der Bildung und Rückbildung des Cavum septi pellucidi können wir also zwei Vorgänge unterscheiden, einmal die Auflockerung und Auflösung der medianen Anteile des Septums und Einlagerung von Flüssigkeit, zum anderen die Resorption dieser Flüssigkeit zu einem späteren Zeitpunkt, was zur Verödung des Hohlraumes führt. Wird die Rückresorption bei weiterer Einlagerung von Flüssigkeit gestört, so kann man zwanglos mit der Bildung einer Cyste rechnen; tritt die Störung später ein, wenn die Verflüssigung der medianen Anteile des Septums beendet ist, so

wird nur die Rückresorption gehemmt und das Cavum bleibt in einem mehr oder weniger großen Ausmasse bestehen. Es wäre interessant zu wissen, ob die 17 % der Bevölkerung mit angedeuteter oder ausgebildeter Spina bifida occulta alle auch Träger eines Cavum septi pellucidi sind.

Wodurch es zur fortschreitenden Flüssigkeitsansammlung im Cavum septi pellucidi und dadurch zur Ausbildung einer Cyste kommt, ist natürlich von großem klinischen Interesse, eine Klärung ist aber erst dann zu erwarten, wenn auch die übrigen Entwicklungsvorgänge genauer bekannt sein werden.

Beziehung des durchschnittlich erreichten Lebensalters der Fälle der einzelnen Mißbildungsgruppen zu der Reihenfolge der entsprechenden teratogenetischen Terminationsperioden

Wenn man es mit einer echten Mißbildungsreihe zu tun hat, so muß man erwarten gewisse Gesetzmäßigkeiten aufstellen zu können oder vorzufinden. Wir brauchen diese Gesetzmäßigkeiten zur Untermauerung und Bekräftigung der Überlegungen, denn fände man bei irgend einem Glied dieser Reihe in gewissen Beziehungen eine Abweichung, so wäre anzunehmen, daß dieses Glied entweder nicht in diese Reihe gehörte, oder nicht an der richtigen Stelle stände. An Hand der durchschnittlich erreichten Lebensalter und der Häufigkeit der Fälle der einzelnen Mißbildungsgruppen werde ich zeigen, daß die teratologische Reihe des Prosencephalons eine "fliessende" Reihe ist. Ich habe die 128 Fälle meiner Aufstellung in der Weise geordnet, daß jene mit frühen Mißbildungen die Tabelle anführen und jene Fälle, deren Terminationsperioden später liegen, weiter unten aufgeführt werden, so daß schließlich einige Beispiele für Cysten des Cavum septi pellucidi den Abschluß bilden.

Errechnet man jetzt die durchschnittlich erreichten Lebensalter, soweit von den Autoren die entsprechenden Zahlen angegeben wurden, so findet man folgendes:

Die Fälle	1	-	9	lebten im Durchschnitt		2,4	Stunden,
" "	10	-	18	" " "		74	Tage
" "	19	-	29	" " "		4,9	Monate
"	30	-	53	" " "		6,6	Jahre
"	54	-	86	" " "		18,5	Jahre
"	87	-	128	" " "		28	Jahre.

Graphisch lassen sich diese Zahlenverhältnisse wie Figur I zeigt, darstellen. (Der verwendete logarithmische Maßstab bedingt eine erhebliche Stauchung der Kurve).

Wir finden also kein lineares Verhältnis zwischen durchschnittlich erreichtem Alter und der Entstehungszeit der entsprechenden Mißbildungen bzw. den Terminationsperioden, es ergibt sich aber eine wohldefinierbare Kurve ohne Sprünge oder wesentliche Abweichungen.

Beziehung der Häufigkeit der Fälle der einzelnen Mißbildungsgruppen zu der Reihenfolge der entsprechenden teratogenetischen Terminationsperioden

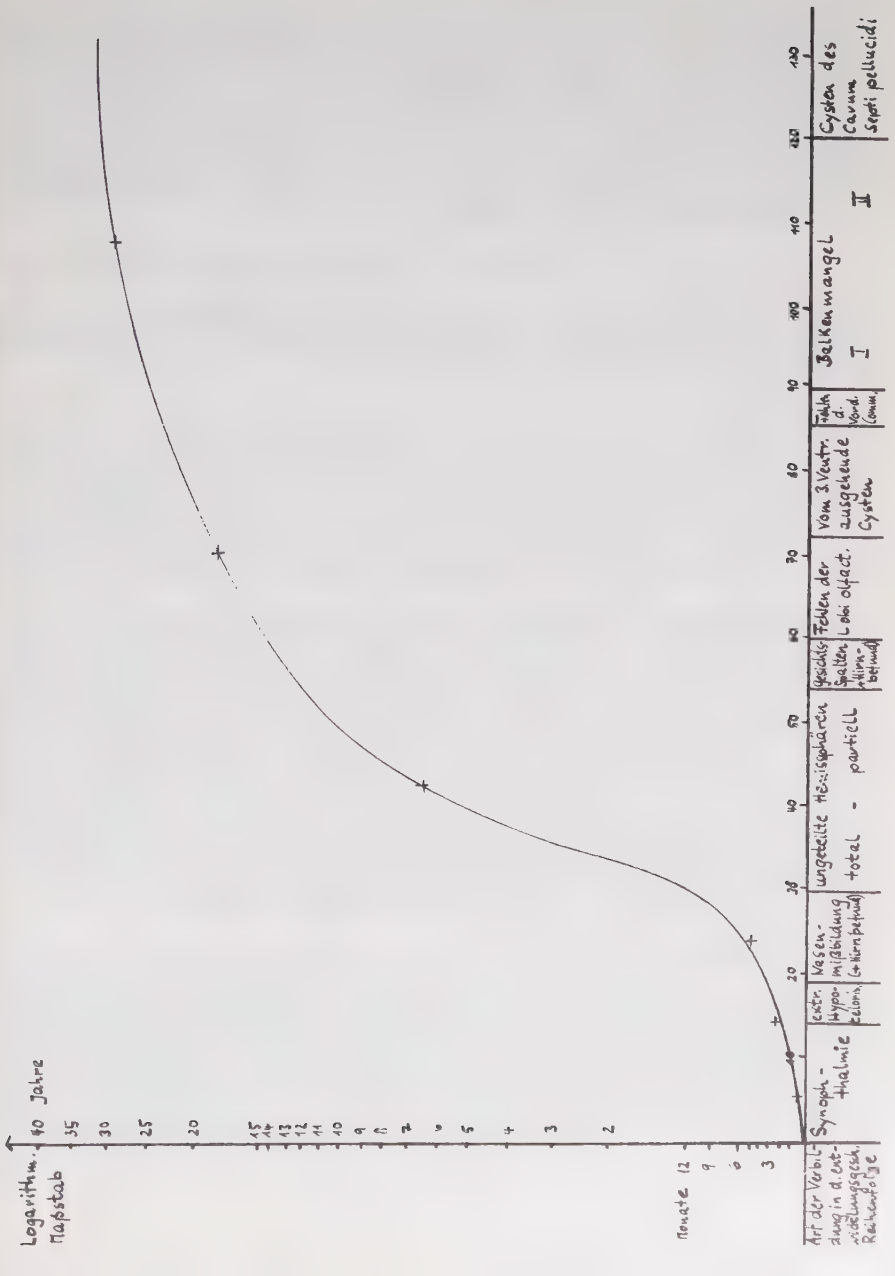
Man kann annehmen, daß die Zahl der in der Literatur angegebenen Fälle der einzelnen Mißbildungsgruppen einen einigermaßen konstanten Bruchteil der tatsächlich vorgekommenen Fälle der einzelnen Gruppen ausmacht. Da es mir nicht um den Vergleich vollständiger Zahlenwerte geht, stören selbst erhebliche Verschätzungen die folgende Überlegung nicht. Sicher ist, daß die Cyclopie eine seltenere Mißbildung ist als die Arhinencephalie, diese wiederum seltener auftritt als der Balkenmangel, der Balkenmangel weniger häufig ist als eine Cyste des Cavum septi pellucidi, deren Zahl schon in Promille der Durchschnittsbevölkerung angegeben werden kann, und das Cavum septi pellucidi schließlich kommt bei einem Fünftel aller Menschen vor.

Die übrigen Glieder der teratologischen Reihe können für diese Überlegung nicht herangezogen werden, da z.B. die Angaben über extremen Hypotelorismus, partiell ungeteilte Hemisphären oder fehlende Vordere Commissur aus den letzten Jahren stammen und deswegen nicht vergleichbar sind. Es hat aber den Anschein, daß für diese Mißbildungsgruppen die Verhältnisse nicht wesentlich anders sind.

Es ergibt sich also, daß die früheren Mißbildungen seltener sind als die späteren. In Figur II habe ich versucht, die Kurve, die das Verhältnis der Zahlen der Mißbildungen zu der Reihenfolge ihrer teratogenetischen Terminationsperioden ausdrückt, anzudeuten (durchgezogene Kurve).

Wodurch mag es aber bedingt sein, daß jene Organe, deren Anlage am Ende der organogenetischen Periode erfolgte, so viel häufiger mißbildet und in der Entwicklung gestört sind als die früher angelegten Organe? Das liegt zum ersten daran, daß die empfindlichen Phasen der Organbildung verschieden lang sind. Durch Betrachtung und Vergleich der Kombinationen verschiedener Mißbildungen, aber auch durch tierexperimentelle Studien kommt man zu dem Schluß, daß die empfindlichen Phasen der früh gebildeten Organe kürzer sind als die der später gebildeten. Das heißt also, daß die Wahrscheinlichkeit, daß ein Reiz,

Figur I


Logarithm. Maßstab
40 Jahre
35
30
25
20
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
Monate 12
9
6
3
Art der Verbindung in d. entwicklungsgesch. Reihenfolge
Synaptohalmie
extr. Hypothalamie
Vagenmißbildung (+ Hirnbefund)
ungeteilte Hemisphären total - partiell
Spalten (+ Hirnbefund)
Fehlen der Lobi olfact.
vom 3. Ventr. ausgehende Cysten
Falx d. Cond. comm.
Balkenmangel
I
II
Cysten des Cavum Septi pellucidi

der während der organo-genetischen Periode wirkt, eine länger dauernde Terminationsperiode trifft, z. B. die des Balkens, größer ist als daß er auf eine kürzere empfindliche Phase trifft, z. B. die der Cyclopa.

Zum zweiten muß man postulieren, daß auch die Empfindlichkeit der verschiedenen empfindlichen Phasen nicht gleich ist. Dividiert man nämlich die Zahlen der Fälle der einzelnen Mißbildungsgruppen durch Faktoren, die sich aus dem Vergleich der Längen der teratogenetischen Terminationsperioden der entsprechenden Mißbildungen zu der Cyclopie ergeben, so resultieren jeweils die Empfindlichkeiten der teratogenetischen Phasen im Vergleich zur Empfindlichkeit der empfindlichen Phase der Cyclopie.

An Hand der gestrichelten Kurve der Figur II kann man ablesen, daß die Empfindlichkeit der teratogenetischen Phasen bis zum Ende der organo-genetischen Periode (bzw. bis zum Ende der Keimesentwicklung, wenn man auch die Cysten und die Cavi septi pellucidi einbezieht) stark zunimmt.

Es kommt auch hier vorläufig nicht darauf an, Absolutwerte bzw. - zeiten zu erhalten, denn auch bei relativ großen Fehlern gelten die aufgezeichneten Beziehungen immer noch, denn die Frequenz der einzelnen Mißbildungen ist sehr unterschiedlich. Die gestrichelte Kurve in Figur II ist also die Kurve der spezifischen Empfindlichkeit der teratogenetischen Terminationsperioden.

Ich habe oben die Anencephalie als Beispiel einer Mißbildung aufgeführt, die schon wegen der anderen Geschlechtsverteilung nicht Glied dieser teratologischen Reihe sein kann. Betrachten wir nun die Häufigkeit dieser Mißbildung, die nach einer neueren 10-Jahres-Statistik von GABRIEL SMILKSTEIN (1962) 0,5 ‰ beträgt, so erkennen wir auch an dieser relativ hohen Frequenz, daß die Anencephalie nicht in diese Reihe paßt, denn auf Grund ihrer Häufigkeit müßte sie etwa kurz hinter der Cyste des Cavum septi pellucidi liegen. Dem steht aber gegenüber - ganz abgesehen vom Hirnbefund - das durchschnittlich erreichte Alter, das ja bei der Anencephalie praktisch nur wenige Tage beträgt.

Anders verhält es sich aber mit der isolierten Agenesie des Septum pellucidum, ein Befund, der bisher meines Wissens noch nicht durch Sektion bestätigt wurde, dessen Nachweis aber durch das Pneumoencephalogramm leicht gelingt und mehrfach beschrieben wurde (26, 110, 18). Man sieht dann auf dem Röntgenbild einen sog. "single lateral ventricle", ein Ausdruck, der nach ZELLWEGER nicht ganz zutreffend ist, da in den Bezirken, wo das Septum die beiden Seitenventrikel nicht trennt, z. B. im Bereich der Hinterhörner, diese Teile der Seitenventri-

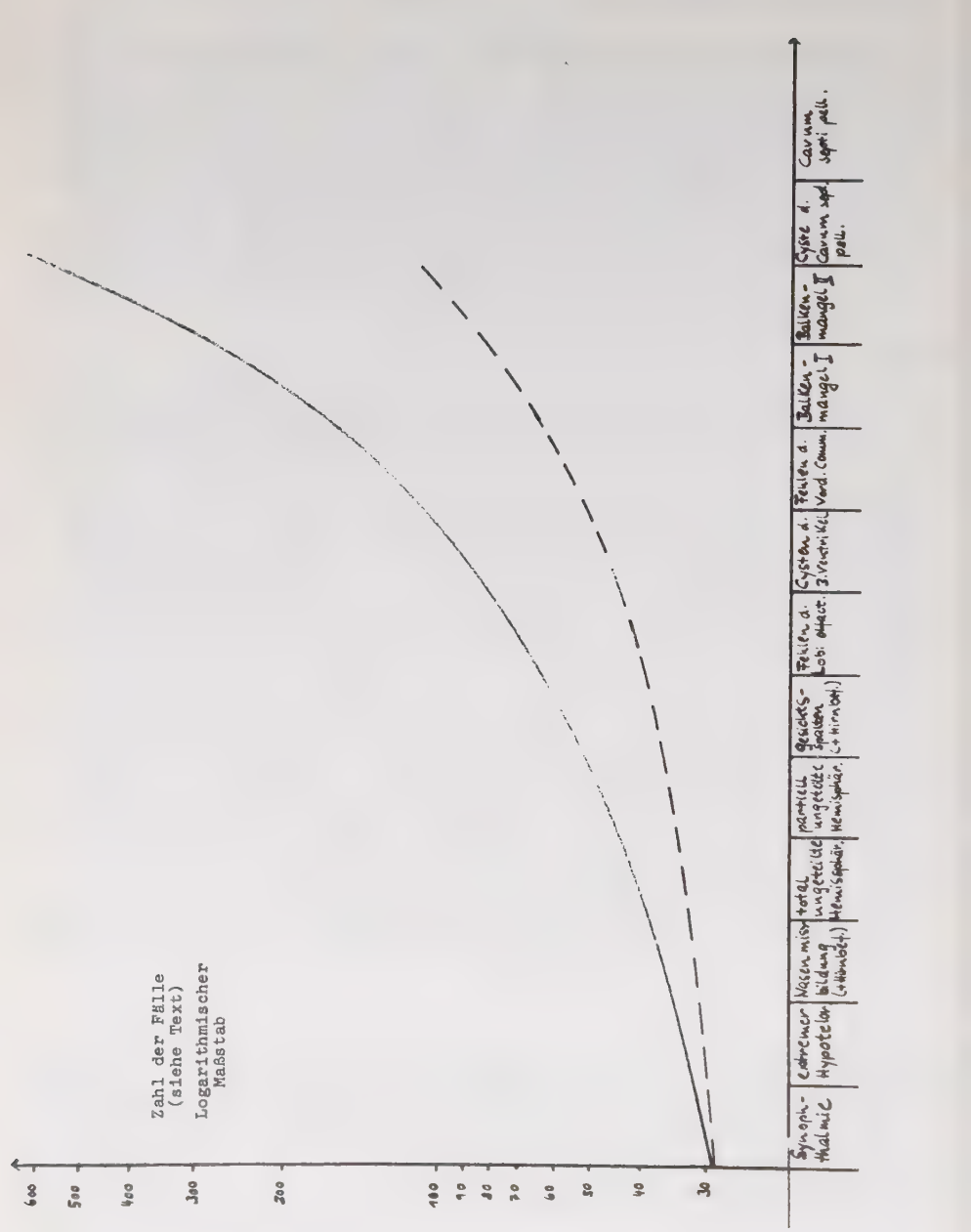
kel auch paarig ausgebildet sind.

Da die Entwicklung des Septum pellucidum eng an die Ausbildung des Balkens geknüpft ist und zur selben Zeit erfolgt, muß man nach dem oben Gesagten fordern, daß die Agenesie des Septum pellucidum, wodurch ein sog. "Cyclopenventrikel" zur Ausbildung kommt, eine Frequenz aufweist, die etwa der des Balkenmangels entspricht. Nach Auszählungen am Material der Münchener Nervenklinik tritt diese Mißbildung etwas häufiger auf als der Balkenmangel (DECKER), wodurch die Forderung erfüllt ist. Träger dieser Anomalie erreichen ebenfalls meist das Erwachsenenalter, so daß wir annehmen können, daß der Septum-pellucidum-Mangel eine Mißbildung aus der teratologischen Reihe des Prosencephalons ist und in der Reihenfolge kurz hinter dem Balkenmangel stehen muß.

DE MYER und ZEMAN vermuteten 1963 erstens auf Grund des familiären Vorkommens von Mißbildungen des Endhirns und zweitens wegen der relativ häufigen Verbindung dieser Mißbildungen mit Anomalien der Urogenitalorgane eine Chromosomenaberration bei vielen dieser Fälle. Die beiden Autoren dachten also anscheinend an eine Veränderung der Geschlechtschromosomenformel etwa im Sinne einer Monosomie (XO) oder Triploidie (XXY). Meiner Meinung nach ist die Beteiligung der Urogenitalorgane kein besonderer Hinweis auf eine Anomalie der Geschlechtschromosomenformel, denn bei einem Teil der Fälle lassen sich die Mißbildungen der Genitalorgane zwanglos von einer geschädigten Hypophyse ableiten, und bei dem anderen Teil liegen echte Hemmungsmißbildungen vor: geteiltes Scrotum, Vagina duplex, Uterus bicornis, Uterus duplex, Cystenniere, und sie treten nicht viel häufiger auf als andere Hemmungsmißbildungen wie Meckels Divertikel, Spina bifida, Syndaktylien, Uvula bifida, Choanenatresien, Ohranomalien und Septumdefekte des Herzens. Eine Monosomie oder Triploidie wurde bisher bei Kindern mit angeborenem Endhirnschaden nicht beschrieben, jedoch konnte schon mehrmals bei Neugeborenen mit Arhinencephalie Trisomie festgestellt werden, und zwar schon vor 1962 (OPPICH, nach KIRCHMAIR und DOMINOK (60). MILLER, PICARD u. a. fanden 1963 bei einem frühgeborenen, mikrocephalen Knaben mit Arhinencephalie, Lippengaumenspalt und Colobomen eine 13 - 15 Trisomie.

Nur wenige der entwicklungsgestörten Embryonen werden ausgetragen, die meisten werden vorzeitig ausgestoßen. SZULMAN (1965) untersuchte das Chromosomenbild aus den Amnionzellen von 25 Fehlgeburten, die zu einem Teil Mißbildungen aufwiesen. Er fand sechsmal eine Trisomie (6-12, 16, 17-18, 21), fünfmal XO-Anomalien und 5 Fälle mit Triploidie.

Figur II


Zahl der Fälle
(siehe Text)
Logarithmischer
Maßstab
600
500
400
300
200
100
90
80
70
60
50
40
30
Syndrom-Häufigkeit
Echoencephalographie
Hydrocephalus
Normalbefund
Hydrocephalus
totale Ventrikelerweiterung
Hemisphären
partielle Ventrikelerweiterung
Hemisphären
Gefäßkrankheiten
Fehlen d. Lebensäußerungen
Cysten d. 3. Ventrikels
Fehlen d. Verbindung Corpus callosum
Balkenmangel I
Balkenmangel II
Cysten d. Corpus septi pellucidi
Cavum septi pellucidi

Es fällt auf, daß viele der in Tabelle II aufgeführten Fälle ein oder mehrere mongoloide Zeichen aufweisen, doch läßt sich keine Regelmäßigkeit feststellen. Bei einigen Fällen wurde ein Epikanthus beobachtet, bei anderen Brachycephalie, 4-Finger-Furchen, Überstreckbarkeit der Gelenke, eine zu grosse Zunge oder bei späteren Mißbildungen Hypertelorismus. Die begleitenden Mißbildungen Herzfehler, Spina bifida, Urogenitalbefund zeigen stärkere Übereinstimmung, was wir aber auch bei der Syringomyelie und dem sog. Status dysraphicus finden.

Interessanter ist, daß der Aufbau der Hirnrinde nicht selten beim Mongolismus einen ganz ähnlichen Befund aufweist wie bei den einzelnen Gruppen unserer Reihe, nämlich nach C. BENDA: Pachygyrien, Heterotopien und verminderte Myelinisation. Der Mongolismus mit seiner 21-Trisomie - es gibt auch einige sog. "exogene" Fälle ohne diese Besonderheit - unterscheidet sich wohl im Wesentlichen dadurch von den einzelnen Gruppen unserer Reihe, daß bei ihm weniger eine, zu einem ganz bestimmten Zeitpunkt einsetzende umschriebene Entwicklungshemmung stattfand, sondern daß hier mehr eine allgemeine Entwicklungsverlangsamung (C. BENDA) vorliegt, die etwa ab der 5. Embryonalwoche beginnt und andauert. Die Entwicklungsstoffwechselstörung ist hier also keine organspezifische, sondern eine allgemeine, was dazu führt, daß die meisten Organe, die nach der 5.-6. Woche noch einen wesentlichen Teil der Entwicklung durchmachen, die volle Reife nicht erlangen. Ein besonders deutliches Beispiel hierfür ist die Gesichtsbildung. Die mittleren Gesichtsknochen sind primär angelegt, aber durch die Verlangsamung des Wachstums ihrer Fortsätze kommt es zu ungenügenden Fusionen, was häufig im Röntgenbild nachgewiesen werden kann. Der Oberkieferfortsatz ist zu kurz und zu schmal, der Zwischenkieferknochen verkümmert, die Nasenbeine häufig rudimentär und auch der Gaumen zeigt Anomalien. Im Gegensatz zu einer echten Entwicklungshemmung, bei der gewöhnlich nur eine dieser Gesichtsfehlbildungen auftritt, da die empfindlichen Phasen der Gesichtsbildung eine zeitliche Trennung aufweisen, findet man beim Mongolismus oft eine Störung aller dieser Wachstumsvorgänge, weil die Entwicklungsverlangsamung eine andauernde ist.

Sollte sich bei weiteren Untersuchungen der Chromosomensätze von Kindern, die in ihrer embryonalen Entwicklung eine Störung erfuhren, herausstellen, daß nicht nur einzelne Fälle eine Aberration zeigen, sondern daß der größte Teil mißbildeter Kinder eine solche Anomalie aufweist, so stände dieser Befund wenigstens bisher noch im Gegensatz zu der großen Zahl der Tierversuche. Übereinstimmen würde er allerdings erstens mit der Beobachtung, daß trotz der noch relativ häufigen Belastung Schwangerer mit Röntgenstrahlen bei

Reihenuntersuchungen und bei Untersuchungen nach Unfällen, die Zahl der verbildeten Kinder gering ist, und zweitens damit, daß trotz eingehender Schwangerschaftsanamnese nur in den seltensten Fällen irgendein Ereignis während der Embryonalperiode als vermutlich ursächliches Moment angeschuldigt werden kann, und drittens mit einer gewissen Abhängigkeit der Mißbildungsfrequenz vom Alter der Mutter, ähnlich wie wir es beim Mongolismus finden.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde versucht, an Hand eines Teiles der in der Literatur der letzten 150 Jahre beschriebenen Fälle über mediane und zur Mittellinie symmetrisch gelegene Mißbildungen des Endhirns, soweit sie auf Entwicklungshemmung zurückzuführen sind, eine ununterbrochene Reihe von Endhirnmißbildungen aufzustellen. Diese teratologische Reihe beginnt mit der Cyclopie bzw. Anophthalmie als erstem Glied und endet mit dem Balkenmangel. Es wurde versucht zu zeigen, daß die Cysten des Cavum septi pellucidi und auch das Cavum septi pellucidi selbst Beziehungen zu dieser Reihe haben und eventuell als letzte Glieder angesprochen werden können.

AUTORENVERZEICHNIS

1.) Baker, R. C. + Graves - Partial agenesis of the corpus callosum. Arch. Neurol. Psychiat. 29 (1933)

2.) Banchi, A. - Studio anatomico di un cervello senza corpo calloso. Ital. Anat. e di Embri. 3 (1904)

3.) Bandey-Pasquier, J. + Larroche, J. C. - Les cavités cérébrales supplémentaires pendant le développement foetal et neofoetal. Acta neurologica 1 (1963)

4.) Bannwarth, A. - Über den Nachweis von Gehirnmißbildungen durch das Röntgenbild u. über seine klinische Bedeutung. Arch. Psychiat. Nervenkr. 109 (1939)
- Gehirnmißbildung u. Epilepsie. Nervenarzt 3/40

5.) Barber, A. N. + Muelling - Cyclopia with complete separation of neural and mesodermal elements of the eye. Arch. Ophthal. 43 (1950)

6.) Bailey - 1916, Angabe bei O. Foerster (1939)

7.) Bell + Van Allen - Agenesis of the corpus callosum with associated facial anomalies. Neurology 9 (1959)

8.) Benda, C. - Developmental disorders of Mentation and Cerebral Palsies. New York (1952)
- The child with mongolism. (1960)

9.) Bittner, H. - Über die Formen der Heterotopie grauer Substanz im Großhirn. Zbl. allg. Path. path. Anat. 100 (1959)

10.) Bodechtel + Schrader - im Handbuch der inneren Medizin. 5/3

11.) Brandt, W. - Lehrbuch der Embryologie. Basel (1949)

12.) Brunnschweiler, H. - Soudure incomplète du corps calleux dans un cas de lyssencephalie des deux hemisphères.
Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 82 (1958)

13.) Bruce, A. - Of the absence of the corpus callosum in the human brain. Brain 12 (1890)

14.) Büchner, F. u. a. - Experimentelle Mißbildungen des ZNS durch allg. Sauerstoffmangel.
Klin. Wschr. 7 (1946)

15.) Bunts, A. T.
+ Chaffee, J. S. - Agenesis corpus callosum with possible proencephaly.
Arch. Neurol. Psych. 51 (1944)

16.) Butenandt, A. - 1952, Angabe bei Dominok u. Kirchmair (1961)

17.) Cameron, J. L. - The Corpus Callosum.
Canad. M. A. J. 7 (1917)

18.) Canossi, C.
+ Bergonzini, A. - Agenesia del setto pellucido.
Radiologia (Roma) 14 (1958)

19.) Carpenter, M. B.
+ Druckemiller, W. H. - Agenesis of the corpus callosum diagnosed during life.
Arch. Neurol. Psych. 69 (1953)

20.) Cowen, D.
+ Geller, L. - Long-term pathological effects of prenatal X-irradiation on the central nerves systeme of the rat.
J. Neuropath. exp. Neur. 19 (1960)

21.) Currarino, G.
+ Silverman, F. N. - Orbital Hypotelorismus, Arhinencephaly and Trigonocephaly.
Radiology 74 (1960)

22.) Curtius, F.
+ Lorenz, I. - Z. Neurol. 149 (1933)

23.) Dalcq, A. - Recent Experimental Contributions to Brain ...
Supplement to Volume 10, Growth (1946)

24.) Dandy, W.E. - Congenital cerebral cysts of the cavum septi, pellucidi and cavum Vergae.
Arch. Neurol. Psychiat. 25 (1931)
- Operative experience in case of pineal tumor.
Arch. of Surg. 33 (1936)

25.) Davidoff, L.M.
+ Dyke, C.G. - Agenesis of the corpus callosum its diagnosis by encephalography.
Am. J. Roent. 32/34

26.) Davidoff, L.M.
+ Epstein, B.S. - The abnormal pneumencephalogram.
(1950)

27.) Decker, K. - Klinische Neuroradiologie.
Springer (1960)

28.) Dekaban, A. - Arhinencephaly in an Infant born to a diabetic mother.
Neurophath. exp. Neurol. 18 (1958)

29.) Dekaban, A. - Arhinencephaly.
Am. J. ment. Defic. 63 (1958)

30.) Dietrich, H. - Klinisch-röntgenologischer Fall von cystischer Ausstülpung des Daches des 3. Ventrikels.
D. Z. Nervenheilk. 167 (1952)

31.) Dyke, C.G.
+ Davidoff, L.M. - Congenital absence of the septum pellucidum.
Am. J. Roent. Rad. Therap. 34 (1935)

32.) Durand, P. - Osservazioni cliniche sui vari typi de malformazioni.
Minerva Pediat. 5 (1935)

33.) Ernst, P. - Morphologie der Mißbildungen der Menschen und der Tiere. T3/A2/L2/K2 Jena (1909)

34.) Foerster, O. - Ein Fall von Agenesie des Corpus callosum verbunden mit einem Diverticulum paraphysarium des ventriculus tertius. Z. Ges. Neur. Psych. 164 (1939)

35.) Gagel, O. - Handbuch der Neurologie. Bd. 16, Springer (1939)

36.) Gastaut, H. + de Wulf - Etude de deux cas d' une dysgénésie cérébrale". Revue Neurol. 79 (1947)

37.) Geoffroy Saint-Hilaire - Angabe bei Ernst, P. und Jacob, H.

38.) Goldensohn, L. M. u. a. - Agenesis of the corpus callosum. J. Nerv. Ment. Dis. 93 (1941)

39.) Goldstein + Riese - Klinische und anatomische Beobachtungen bei einem 4-jährigen riechhirnlosen Knaben. J. Psychol. u. Neurol. 32 (1929)

40.) Guttman, L. - Über einen Fall von Entwicklungsstörung des Groß- und Kleinhirns mit Balkenmangel. Psychiat. Neurol. Wschr. 31 (1929)

41.) Hadjiey, D. + Gancev, S. - Über einen Fall von "Arhinencephalie". Z. allg. Path. path. Anat. 98 (1958)

42.) Hallervorden, J. - Entwicklungsstörungen des ZNS. Handbuch d. Inneren Medizin 5/3. Springer (1953)

43.) Hamilton, Boyd, Mossmann - Human Embryology. Baltimore (1952)

44.) Hankinson, J. + Amador, L. V. - Agenesis of the corpus callosum, diagnosed by pneumoencephalography. B. J. Radiology 30 (1957)

45.) Held, H. - Die Entwicklung des Nervengewebes bei den Wiebeltieren. Leipzig (1909)

46.) Henneaux, J. - Malformations vertébrales et division palatine chez deux soeurs.... Schw. Arch. Neurol. 77 (1956)

47.) Henschen, F. - Im Handbuch der spez. patholog. Anat. u. Histologie XIII/3 (1956)

48.) Hicks, S.P. - Developemental malformations produced by radiation. A. J. Roentgenol. 69 (1953)

49.) Hinrichs - Über eine durch Balken- und Fornix-mangel ausgezeichnete Gehirnmißbildung. Arch. f. Psychiat. 89 (1930)

50.) Holman, C.B. + Mac Carty, C.S. - Cerebral angiography in agenesis of the corpus callosum. Radiology 72 (1959)

51.) Hyndman, O.R. + Penfield, W. - Agenesis of the corpus callosum. Arch. Neurol. Psychiat. 37 (1937)

52.) Ilberg - Ein mikrocephaler Foetus ohne Augen und Nase. Z. Neurol. 154 (1935)

53.) Jacob, H. - Verlaufspathologie bei Entwicklungsstörungen des ZNS. Fortschr. Neurol. Psychiat. 26 (1958)

54.) Jolly - Ein Fall von mangelhafter Entwicklung im menschlichen Gehirn. Z. F. ration. Med. 36 (1869)

55.) Josephy - Arhinencephalie und Cyclopie. Handb. d. Neurol. v. Bumke u. Foerster, Bd. 16 (1936)

56.) Josephy, H. - Congenital agyria and defect of corpus callosum. J. Neuropath. 3 (1944)

57.) Juba, A. - Über eine Cystenbildung des Gehirns... Arch. Psychiat. Nervenkr. 102 (1934)

58.) Kautsky - Über einen Fall von Mißbildung im Gebiet des Endhirns. Z. Anat. 106 (1936)

59.) King, L.S. + Keeler - Absence of the corpus callosum, heriditary brain anomaly of the house mouse. Proc. Nat. Ac. Sc. 18 (1932)

60.) Kirchmair, H. + Dominok, G. W. - Verbildungen des Großhirns bei Arhinencephalie. Roche, Med. Bild-Dienst 2 (1962)

61.) Kirschbaum, W.R. - Agenesis of the corpus callosum and associated malformations. J. Neuropath. 6 (1947)

62.) Klopstock, A. - Familiäres Vorkommen von Cyclopie und Arhinencephalie. Mschr. Geburtsh. 56 (1921)

63.) Köhn, K. - Über die Arhinencephalie. Zentrbl. f. allg. Path. path. Anat. 88 (1952)

64.) Kuhlenbeck H. + Globus, J. H. - Arhinencephaly with Extrem Eversion of Endbrain. Arch. Neurol. Psychiat. 36 (1936)

65.) Kundrat, H. - Arhinencephalie als typische Art von Mißbildung. Leuschner u. Leubensky, Graz (1882)

66.) Lehman, F. E. - Spezifische Stoffwirkungen bei der Induktion des Nervensystems bei Amphibien. Naturwiss. 515 (1942)

67.) Lehman, F. E. - im Handbuch der allg. Pathologie Bd. 6/1 (1955)

68.) Marburg, O. - So called agenesia of the corpus callosum. Arch. Neurol. Psychiat. 61 (1949)

69.) Merckel, M. - Über partiellen Balkenmangel bei Cystenbildung des Gehirns. Beitr. Path. Anat. 102 (1939)

70.) Mettler + Marburg - The diencephalon and telencephalon in a human cas of cyclopia and arhinia. J. of Neuropath. 2 (1943)

71.) Mettler, F. - Congenital malformation of the Brain. J. Neuropath. exp. Neurol. 6 (1947)

72.) Miller + Picard u. a. - A specific congenital brain defect (Arhin.) in 13-15 trisomy. New Engl. J. Med. 268 (1963)

73.) Monakow, C. von - Über die Mißbildung des Zentralnervensystems. Ergeb. allg. Path. 5 (1899)

74.) Morsier, G. de + Moser, J. - Agénésie complète de la commissure calleuse. Schw. Arch. Neurol. Psych. 35 (1934)

75.) Morsier, G. de - Etudes sur les dysraphies cranioencéphaliques. Schw. Arch. Neurol. Psych. 74 (1954)

76.) Myer, W. de + Zeman, W. - Alobar Holoprosencephaly with median cleft lips and palate. Confinia neurologica 23/63

77.) Naegeli - Über eine neue mit Cyclopie verbundene Mißbildung des ZNS. Arch. Entw. mechan. 5 (1897)

78.) Naiman, J. + Fraser, S. C. - Agenesis of the corpus callosum. Arch. Neurol. Psychiat. 74 (1955)

79.) Oldberg, S. - Ein Beitrag zur Frage der Arhinencephalie. Uppsala Läk. för. Förh. 38 (1932)

80.) Onufrowicz - Das Balkenlose Mikrocephalengehirn Hofman. Arch. F. Psych. 18 (1887)

81.) Ostertag, B. - Entwicklungsstörungen des ZNS: Handb. d. spez. path. Anat. u. Histolog. 4. Teil, Bd. 13, Springer (1956)

82.) Ozawa - Angabe bei Ostertag (1956)

83.) Pendergrass, E. P. + Hodes, P. J. - Dilatation of the cavum septum pell. and cavum Vergae. Am. Surg. 101 (1935)

84.) Probst - Über den Bau des vollständig balkenlosen Gehirns. Arch. f. Psych. 34 (1901)

85.) Ranke - Beiträge zur normalen und patholog. Hirnrindenbildg. Beitr. Path. Anat. 47 (1909)

86.) Reeves, D. L. + Courville, B. - Complete agenesis of the corpus callosum. Bull. Los Angeles Neur. Soc. 3 (1938)

87.) Reeves, D. L. - Congenital absence of the septum pellucidum. Bull. John Hopkins - Hosp. 69 (1941)

88.) Riese - Bau und Leistungen des ZNS eines 4-jähr. riechhirnlosen Kindes. D. Z. Nervenh. 89 (1926)

89.) Rohmer, F. - Les agénésies du corps calleux. Masson et Cie Editeurs. Paris (1959)

90.) Rygiery + Monti - Quistes congenitos del septum pellucidum. Acta neuropsiquiat. argent. 5(1959)

91.) Segal, M. - Agenesis of the corpus callosum in man. S. Afr. J. Med. Sc. 1 (1935)

92.) Shryock, E. H. + Ba. + Kn. - Agenesis of the corpus callosum associated with proencephaly. Bull. Los Angeles Neur. Soc. 5 (1940)

93.) Shryock, E. H. + Kn. - Arhinencephaly with associated agenesis of the corpus callosum and other anomalies. Ld. 5 (1940)

94.) Sjövall - (1909); Angabe bei O. Foerster (1939)

95.) Smilkstein, G. - A ten-year-study of anencephaly. Calif. Med. 96 (1962)

95. a) Starck - Embryologie (1955)

96.) Stewart + Ashby - Angioma arteriale racimosum in a acallosal brain. J. of Neur. Psychopath. 2 (1931)

97.) Stewart, R. M. - Arhinencephaly. J. Neurol. Psychiat. 2 (1939)

98.) Svaty, J. + Masek R. - Agenese corporis callosi a septi pellucidi sporencephalu mozecku. Casopis Lekaru ceskych. 42 (1950)

99.) Swidde, J. T. - Incidence of cavum septum pellucidi and cavum Vergae in 1032 human brains. Arch. Neurol. Psychiat. Chicago 67 (1952)

100.) Szulman, A. E. - Chromosomenanomalien bei Spontanaborten. New Engl. J. Med. 272 (1965)

101.) Thieffry, S. u. a. - Contribution a l' étude radiologique des mal malformations du plan sagittale interhémispherique. Acta Radiologica 50 (1958)

102.) Thomas, A. + Gruner, J. - Un cas de microcéphalie avec malformations complexes. Annales de Med. 52 (1951)

103.) Töndury, G. - Embryonales Wachstum und seine Störungen. Schw. Med. Wschr. 8 (1953)

104.) Tretiakoff + Balestra - Absence congénitale du corps calleux. Bull. Soc. Klin. Med. Ment. Paris (1922)

105.) Van Epps, E. F. - Agenesis corpus callosum with concomitant malformations. Am. J. Roentgenol. 70 (1953)

106.) Virchow, H. - Über ein Gehirn mit Balkenmangel. Neurol. Centralblatt 6 (1887)

107.) Vogt - Über Balkenmangel im menschlichen Gehirn. J.F. Psych. u. Neurol. 5 (1905)

108.) Weidenreich - Über partielle Riechlappendefekte und Eunuchoidismus beim Menschen. Z. Morph. u. Antro. 18 (1914)

109.) Yacovlev, P. - Pathoarchitectonic studies of cerebral malformations. J. Neuropath. exp. Neurol. 18 (1959)

110.) Zellweger, H. - Agenesia corporis callosi. Helvetia Paediatr. Acta 7 (1952)

- Kasuistischer Beitrag zum Problem der Cyclencephalie und des congenital single lateral ventricle. Helv. Paediatr. Acta 7 (1952)

111.) Zingerle - Über die Bedeutung des Balkenmangels im menschlichen Gehirn. Arch. f. Psych. 30 (1898)

- Über Störungen der Anlage des ZNS. Arch. Entw. mech. 14 (1902)

Folgende Fälle finden sich bei:

P. Ernst 1909:	Balint, Ossipoff, Richter, Schmitt, Seeligman.
G. de Morsier 1934/1954:	Bernard, Heschl, M. de San Juan, Mirsalis, Regirer.
B. Ostertag 1956:	Badtke, Courville, De u. Dutta, de Lange, Katzenstein-Sutro, Nathan u. Smith, Rothschild, Stefani.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem verehrten Doktorvater, Herrn Professor Dr. Kurt Decker, für dieses Dissertationsthema zu danken und auch besonders dafür, daß er mir bei der Bearbeitung dieses interessanten Themas so viel Freiheit ließ.

Ebenso möchte ich nicht versäumen, mich bei Herrn Professor Dr. Kurt Kolle für die Übernahme des Coreferates zu bedanken.

L e b e n s l a u f

Am 4. März 1940 wurde ich als Sohn des Oberamtmanns Wilhelm Schlieter und seiner Ehefrau Gertrud Schlieter, geb. Kamm, in Krefeld geboren. Ich bin das jüngste von vier Kindern und wurde evangelisch getauft. Stationen meiner Kindheit sind Krefeld, Frankfurt an der Oder - die Heimatstadt meiner Mutter-, und Minden, wohin wir 1945 flohen. Hier wurde ich eingeschult. Nach Rückkehr meines Vaters aus Kriegsgefangenschaft zogen wir nach Bentheim, wo ich die Volksschulzeit beendete und für ein Jahr die dortige Mittelschule besuchte. Meine Gymnasialjahre begann ich in Nordhorn. Nach endgültiger Versetzung meines Vaters nach Koblenz 1953, wechselte ich in das Städt. Gymnasium Koblenz über, wo ich mich für den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig dieser Schule entschied. Dort erhielt ich 1960 das Zeugnis der Reife.

Meine Berufsvorstellungen waren naturwissenschaftlich ausgerichtet; doch ehe ich das Studium begann, leistete ich meine Wehrdienstzeit ab, die ich als Leutnant der Reserve beendete.

Mit dem Wintersemester 1961/62 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Bonn. Dort bestand ich nach den 5 vorklinischen Semester das Physikum. Mein erstes klinisches Semester [illegible] ich in Tübingen und die folgenden 5 Semester an der Universität München. Mit Abschluß des 11. Semesters bat ich im Frühjahr 1967 um Zulassung zum Staatsexamen an der Universität München.

Seit 1964 bin ich mit einer Kommilitonin verheiratet.